

**DIE HERZGLYKOSIDE
IN FORENSISCH - TOXIKOLOGISCHER SICHT**

von
Helmut Glunger
aus
Thellenhofen

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

DIE HERZGLYKOSIDE IN FORENSISCH - TOXIKOLOGISCHER SICHT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Helmut Glungler
aus
Theilenhofen

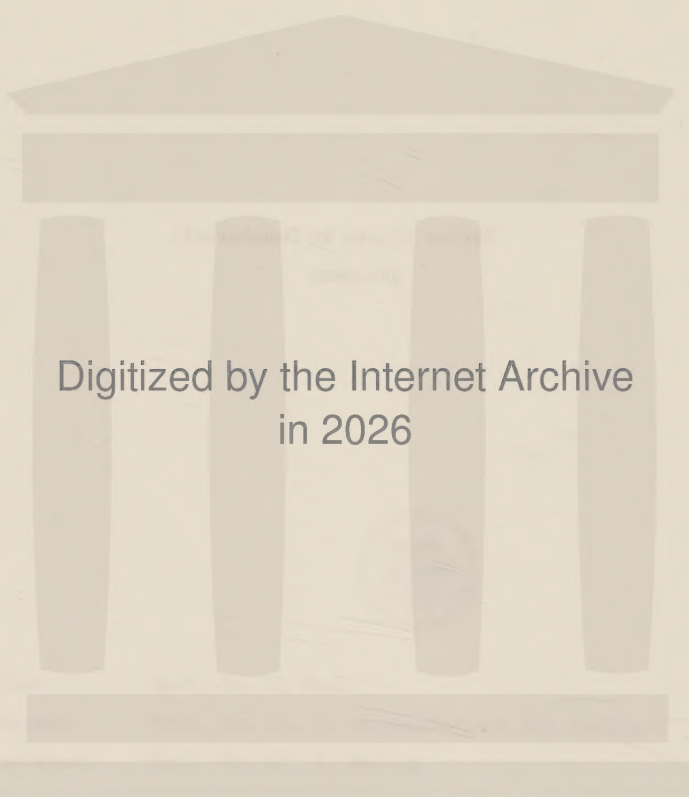
Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-von Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 7. 1972

Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548611_0013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	5
B. <u>Allgemeines über Herzglykoside</u>	7
I. Struktur der Herzglykoside	7
II. Therapeutische Wirkung der Herzglykoside	7
III. Therapeutische Verabreichung und Dosierung der Herzglykoside	8
IV. Verteilung der Herzglykoside im Körper	11
V. Metabolismus der Herzglykoside	14
VI. Ausscheidung der Herzglykoside	17
C. <u>Intoxikation mit Herzglykosiden</u>	20
I. Häufigkeit der Intoxikation mit Herzglykosiden	20
II. Ursachen für die Häufigkeit einer Intoxikation	20
III. Symptome der Digitalisintoxikation	25
a) Die schleichende Intoxikation	25
1. Gastro - intestinale Symptome	25
2. Neurologische Symptome	26
3. Symptome am Herz	27
4. Sonstige Symptome	29
b) Die massive Intoxikation	32
IV. Behandlung der Digitalisintoxikation	32
D. <u>Nachweismethoden für Herzglykoside</u>	39
I. Biologische Nachweismethoden	39

	Seite
II. Chemische Nachweismethoden	40
1. Qualitativer, chemischer Nachweis	41
2. Quantitativer, chemischer Nachweis	48
III. Nachweis mit Hilfe von Isotopen	51
E. <u>Glykosidmengen in Organen und Körperflüssigkeiten nach therapeutischen Dosen</u>	56
1. Organwerte beim Menschen	56
2. Serumwerte beim Menschen	59
3. Glykosidmengen in menschlichen Exkrementen	66
4. Organ- und Serumwerte bei Tieren	70
F. <u>Konzentration von Herzglykosiden in Organen und Körperflüssigkeiten bei schleichender Intoxikation und massiver Vergiftung</u>	72
1. bei schleichender Intoxikation	72
2. bei massiver Intoxikation	75
G. <u>Diskussion</u>	79
H. <u>Zusammenfassung</u>	84
I. <u>Literaturverzeichnis</u>	85

A. EINLEITUNG

Geschichtliches und Problemstellung

Herzglykoside sind noch nicht lange im rationell - therapeutischen Gebrauch, obwohl sie schon seit rund 2000 Jahren bekannt sind. Die Ägypter kannten schon die Scilla, die dann von den Römern als Diuretikum, als Herztonikum und als Emetikum verwendet wurde (GOODMAN and GILMAN 1965). Ebenfalls seit Jahrhunderten soll in China die getrocknete Krötenhaut, Ch'an Su, verwendet werden; allerdings wurden hier nur die adrenergen Wirkstoffe zur Bekämpfung von Zahnschmerzen und Zahnfleischbluten angewandt. 1785 fand WILLIAM WITHERING im heimischen Fingerhut einen Wirkstoff, der eine Ausschwemmung bei Wassersucht bewirkte. Damit begann die eigentliche Geschichte der Digitalisglykoside, die man heute in Digitaliskörper erster Ordnung (Digitalis purpurea, - lanata, g - und k - Strophanthin) und Digitaliskörper zweiter Ordnung, auch Digitaloide genannt, (Adonis, Convallaria, Crataegus, Cymarum, Scilla, Oleander u.a.) einteilt. Die weitere Erforschung der Herzglykoside ist mit Namen wie STOLL (1933), FRAENKEL (1906), EDENS (1936) und STORZ (1955), um nur einige zu nennen, verbunden.

Mit der erstmals anfangs dieses Jahrhunderts gelungenen Herstellung von reinen Glykosiden konnte die Behandlung der Herzinsuffizienz dann auf eine exakte Grundlage der Dosierung gestellt werden. So finden auch die früher üblichen Blättermischungen von Digitalispflanzen, die sich heute noch unter dem offiziel-

len Namen "Digitalis folia" im Handel befinden, nur noch wenig Anwendung.

Bei der heute so häufigen Digitalisierung vieler Patienten taucht zwangsläufig die Frage der Intoxikation auf. Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, an Hand aller verfügbaren Literaturangaben, die im Index Medicus der Jahre 1959 - 1969 verzeichnet sind, die Bedeutung der Herzglykoside in toxikologischer Sicht zu klären.

B. ALLGEMEINES ÜBER HERZGLYKOSIDE

I. Struktur der Herzglykoside

Den 175 verschiedenen Herzglykosiden, deren Struktur heute aufgeklärt ist (ORZECZOWSKY 1966 und 1967), und zu denen auch das Digitalis gehört, ist das Cyclopentanoperhydrophenanthrengerüst gemeinsam (KUSCHINSKY 1967).

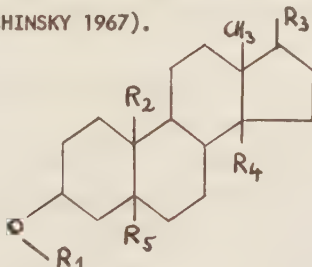


Abb. 1: Grundstruktur der Herzglykoside

Als Substituenten dienen z.B. bei

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Digitoxin	3 Digitoxose	-CH ₃		-OH	
Convallatoxin	Rhamnose	-CHO		-OH	-OH
k-Strophantin	Cymarose+Glukose	-CHO		-OH	-OH
Scillaren A	Rhamnose+Glukose	-CH ₃		-OH	

II. Therapeutische Wirkung der Herzglykoside

Die Substituenten und ihre bestimmte sterische Anordnung werden von GILLMANN (1963) für die spezifische cardiogene Wirkung der Herzglykoside verantwortlich gemacht. Die therapeutische

Wirkung kann man in 5 Punkten zusammenfassen:

- a) positiv inotrop
- b) negativ chronotrop
- c) negativ dromotrop (Verlängerung der Überleitungszeit)
- d) positiv bathmotrop (Erhöhung der Erregbarkeitsschwelle)
- e) Ökonomisierung der Herzarbeit

Es sei kurz auf die verschiedenen Wirkungsmöglichkeiten hingewiesen:

- 1. Hemmung der Na - K - Pumpe (PORTIUS und REPKE 1964; TUTTLE und Mitarbeiter 1961; KAHN 1961)
- 2. Erhöhung des intrazellulären, ionisierten Kalziums ohne Beeinträchtigung der intrazellulären Gesamtkonzentration des Kalziums (KLAUS und KUSCHINSKY 1962)
- 3. Direktwirkung auf die kontraktilen Proteine (WASER 1957, 1961):
 - a) Bindung der Herzglykoside an Aktomyosin
 - b) Abnahme der Thixotropie von Aktomyosinlösungen
 - c) Zunahme der Kaliumbindung an Aktomyosin

III. Therapeutische Verabreichung und Dosierung der Herzglykoside

Herzglykoside werden therapeutisch auf 3 verschiedenen Wegen verabreicht. Die perorale Gabe ist am häufigsten, die intravenöse Verabreichung wird bei Strophantin und in Notfällen angewandt. Die rektale Instillation spielt im Vergleich dazu nur eine untergeordnete Rolle.

Für die Dosierung eines Glykosids sind folgende Größen wichtig:

- a) die Resorptionsquote. Sie gibt die resorbierbare Glykosid-

menge in % der verabreichten peroralen Dosis an. Sie ist definiert durch den Wirkungsvergleich von intravenöser und peroraler Applikation. Die Angaben über die Resorptionsquote unterliegen in der Literatur Schwankungen (BETTE 1964; KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967; ORZECOWSKY 1966; KAST und KLEPZIG 1967; STORZ 1968). So findet man Werte für

Digitoxin	von 90 - 100 %
Digoxin	50 - 70 %
ß - Acetyldigoxin	80 - 90 %
Strophantin	0 - 15 %

BETTE (1964) und ORZECOWSKY (1966) führen das unterschiedliche Verhalten auf die Lipoidaffinität der einzelnen Glykoside zurück. Außerdem sind nach BETTE noch chemische Prozesse zu berücksichtigen, da sie einen Teil der Substanzen inaktivieren können.

- b) die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts. Der Wirkungseintritt wird von vielen Autoren (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967; ROTHLIN und BIRCHNER 1954) abhängig gemacht von der Größe der Adsorptionsbindung an die Serumalbumine, die solange stattfindet, bis sich ein Gleichgewicht zwischen adsorbierter und der in der wässrigen Phase des Serums vorhandenen Glykosidmenge eingestellt hat. Die Adsorption des Digitoxins an die Serumalbumine ist am größten, die des Strophantins relativ schwach. Deshalb wirkt auch Digitoxin langsamer als Strophantin. Da die gebundenen Glykoside biologisch unwirksam sind, kann also aus dem Serumspiegel allein nicht auf die cardiotone Wirkung geschlossen werden (ROTHLIN und BIRCH-

NER 1954; SPRATT und OKITA 1958).

- c) die Wirkungsdauer, die von der Größe der Abbau - und Eliminationsgeschwindigkeit und der Kumulation abhängt. Ein Maß für sie ist die Persistenzquote. Sie gibt den jeweils verbleibenden Wirkungsrest an. Aus der Persistenzquote und dem Vollwirkspiegel läßt sich unter Berücksichtigung der Resorptionsquote die Erhaltungsdosis berechnen. Persistenzquote und Abklingquote, das ist die Glykosidmenge in %, die täglich durch Inaktivierung oder Ausscheidung eliminiert wird, ergänzen sich zu 100 %.

Die oben genannten Größen sind in folgender Tabelle zusammengefaßt (ORZECZOWSKY 1966; BACHMANN 1967)

	mittl. Vollwirk- dosis in mg	mittl. Erhalts- dosis in mg/die	Dauer bis zur max. Wirkung	Abklingquote	Persistenzquote	Resorptions- quote
k-Strophan- tin i.v.	0,6	0,25	-	ca 40	ca 60	-
Convallato- xin p. os	10-20	3-6	-	50	50	ca 10
Lanatosid C i.v.	2,0	0,4	2-3 Std.	20	80	-
p. os	5,0	1,0	2-3 Std.	20	80	40
Digoxin i.v.	1,85	0,33	4-6 Std.	18	82	-
p. os	2,8	0,5	4-6 Std.	18	82	67
Digitoxin i.v. + p. os	2,0	0,15	2-9 Std.	7	93	bis 100
β-Acetyldigo- xin p. os	2,0	0,4-0,5	-	20	80	80

IV. Verteilung der Herzglykoside im Körper

Das Schicksal der Glykoside im Körper ist im folgenden Schema aufgezeigt.

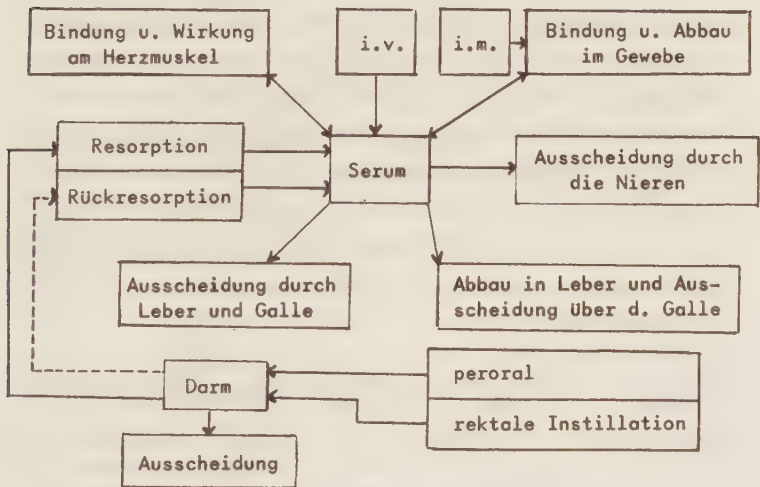


Abb. 2: Verteilung der Glykoside im Körper

Das im Serum vorhandene Glykosid konnte mit Einführung der Meßmethoden mit Isotopen (s. u.) verhältnismäßig genau bestimmt werden. Obwohl gleich nach parenteraler Applikation des Glykosids die Serumkonzentration maximal ist, tritt die maximale therapeutische Wirkung erst nach einigen Stunden ein (s. Tab. 1). Bei oraler Verabreichung kommt etwa eine halbe Stunde der enteralen Resorption hinzu (DOHERTY und Mitarbeiter 1961, 1962; GONZALES und LAYNE 1960). Diese Latenzzeit läßt sich damit er-

klären, daß das Glykosid erst die Herzmuskelzelle erreichen und in diese eindringen muß, bevor es zur positiv inotropen Wirkung kommen kann. Der zeitliche Verlauf der Glykosidkonzentration geht in zwei Phasen mit verschiedenen Konstanten vor sich (DOHERTY und Mitarbeiter 1961, 1962; GONZALES und LAYNE 1960). Die erste schnellere Phase entspricht der Verteilung des Glykosids in die verschiedenen Gewebe, die zweite langsamere dem Abbau und der Ausscheidung. Nach MARKS und Mitarbeitern (1964), OKITA und Mitarbeitern (1955) und ROTHLIN und BIRCHNER (1954) stimmt diese langsamere Phase mit der schon länger bekannten Abklingquote in etwa überein. Die Halbwertszeiten dieser Phasen sind für die Verschiedenen Glykoside unterschiedlich:

	$t_{1/2}$ A	$t_{1/2}$ B	Literatur
Digitoxin	30 min	48 - 54 h	OKITA u.a. (1955)
Digoxin	50 min	ca 31 h	DOHERTY u.a. (1961, 1962) GONZALES und LAYNE (1960)
Strophantin	3,2min	5,5 h	MARKS u.a. (1964), OKITA u.a. (1955)

Tab. 2: Halbwertszeiten für einige Glykoside, wobei
A = schnelle Phase, B = langsame Phase

Nach ROTHLIN und BIRCHNER (1964) und SPRATT und OKITA (1958) ist jedoch der Serumspiegel der Glykoside der therapeutisch wirksamen Menge nicht proportional, da diese Pharmaka unterschiedlich an Serumproteine gebunden sind. Die gebundene Form ist therapeutisch unwirksam.

Entgegen der früheren Meinung reichern sich die Glykoside nicht

im Herzmuskel an. OKITA (1957) wies an 3 Personen, die ante mortem noch radioaktiv markiertes Digitoxin erhalten haben, nach, daß sich die Glykoside und ihre Metaboliten in den Verdauungs- und ausscheidungsorganen (Leber, Gallenblase, Darm und Niere) anreichern.

	Patient A tot.Dos.:0,3mg Zeit: 16 h		Patient B tot.Dos.:0,6mg Zeit: 36 h		Patient C tot.Dos.:1,0mg Zeit: 35 h	
	unveränd. Dig. Metabol.		unveränd. Dig. Metabol.		unveränd. Dig. Metabol.	
Leber	2,8	22,7	1,5	19,1	2,4	15,3
Gallenblase	1	1	1	1	1	1
Gall.bl.inhalt	1	1	1	2,0	1	1
Jejunum	1	6,9	1	4,1	1	3,4
Ileum	1	4,1	1	4,9	1	ca 1
Kolon	1	ca 1	1	ca 1	1	1
Niere	2,0	3,6	ca 1	4,1	1	1,4
Ventrikel	1	1,7	1	1,5	1	ca 1
Vorhof	1	1	1	1	1	1
Skel.Muskulat.	Spuren		Spuren		Spuren	
Blut	1	4,7	ca 1	3,4	ca 1	2,0

Tab. 3: Verteilung der Glykoside im Körper bei 3 Personen nach OKITA (1957). Die Angaben sind % der total verabreichten Menge an Digitoxin.

Lediglich in der Relation zum Skelettmuskel kann man von einer Anreicherung im Herzmuskel sprechen. ELLENBOGEN und Mitarbeiter (1960) und JOHNSON und ROWE (1960) machen dafür die anatomische Struktur des Herzmuskels verantwortlich: die größere Zahl an Mitochondrien pro Zelle und das kleinere Molekulargewicht des Myosins im Herzmuskel.

Die an Moribunden erhobenen Befunde aus Tab. 3 dürfen nicht verallgemeinert werden, aber sie stimmen doch mit den Ergebnissen aus Tierversuchen überein (MARCUS und Mitarbeiter 1966).

V. Metabolismus der Herzglykoside

Der Metabolismus der Herzglykoside wurde seit 1956 von BROWN und WRIGHT (1956), OKITA (1957), REPKE (1958) und vielen anderen Autoren aufgedeckt.

Der größte Teil des Glykosidabbaues findet in der Leber statt (COX und Mitarbeiter 1959). Das geht auch aus Beobachtungen OKITAS (1957) hervor, der bei Patienten, die vor dem Tod ein radioaktiv markiertes Glykosid erhalten haben, in der Leber einen wesentlich höheren Metabolitenanteil als in den übrigen Organen fand. Auch in der Galle wurde eine hohe Metabolitenkonzentration nachgewiesen (OKITA 1957). An Tierversuchen wurden diese Angaben von ABEL und Mitarbeitern (1965) bestätigt. Die Elimination des Glykosids erfolgte wesentlich langsamer, als die Leber durch porto - cavale Anastomose und Ligatur der Arteria hepatica aus dem Kreislauf genommen wurde. Weiterhin ist auch noch die Niere am Abbau beteiligt, wenn auch nur in verschwindend geringem Maße (ABEL und Mitarbeiter 1965).

Der Metabolismus wird im Folgenden am Beispiel eines Digitalisglykosids erläutert. Am Molekül des Digitoxins z.B. sind mehrere reaktionsfähige Gruppen, an denen Abbau - und Inaktivierungsreaktionen stattfinden können: der ungesättigte Laktone-

ring, die OH - Gruppe an C 14 und die Glykosidbindungen der Zucker. Aber nur die Hydrolyse der Zuckerkomponenten findet im Körper statt. Die Zuckermoleküle werden stufenweise abgebaut, während das Steroidgerüst unverändert bleibt. Man findet also im Körper die Bis - und Monoglykoside und die Genine, die noch eine positiv inotrope Wirkung aufweisen. (BRETSCHNEIDER und Mitarbeiter 1962). Der weitere Abbau erfolgt dann durch Epimerisierung der OH - Gruppe an C 3 (β - OH - in α - OH - Konfiguration). Diese 3 - Epiaglykone sind therapeutisch unwirksam und werden nach Konjugation mit Glucuronsäure ausgeschieden (REPKE 1958, 1959).

Ein weiterer Abbauweg ist die enzymatische Hydroxilierung des Steroidanteils an C 12 (BROWN und WRIGHT 1956, OKITA 1957, REPKE 1958). Das dabei entstehende Digoxin (s. Abb. 3) findet sich auch im Herzmuskel (REPKE 1960).

Nachstehende Zeichnung zeigt den Abbau der Herzglykoside bis zum Genin am Beispiel des Digitoxins.

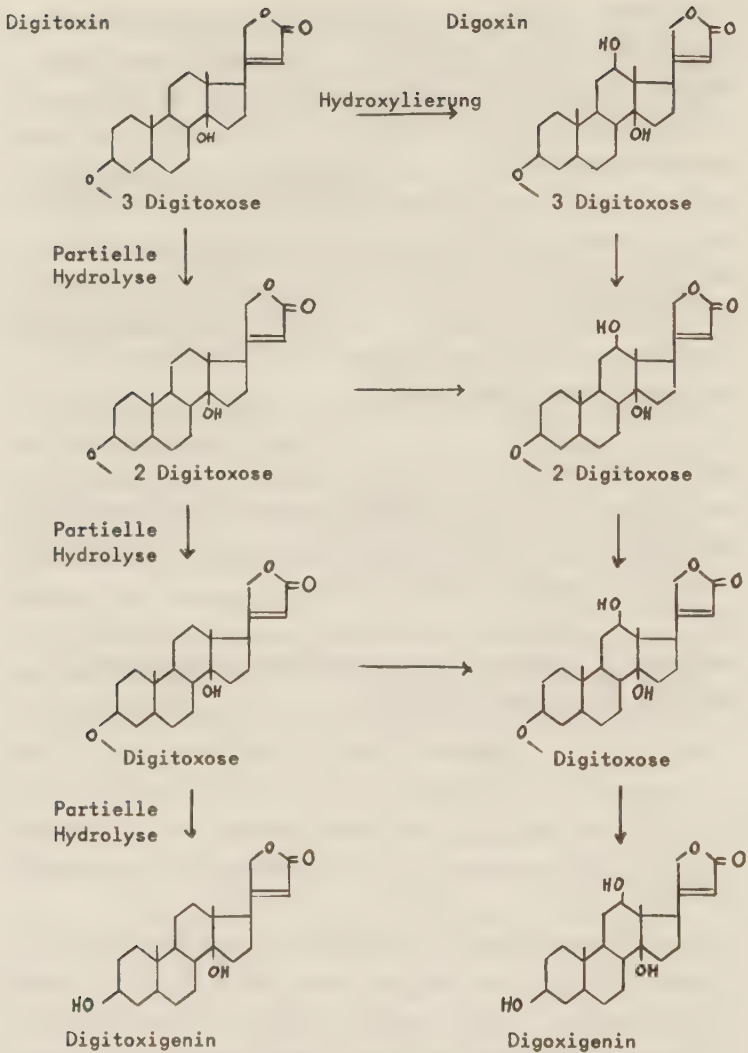


Abb. 3: Metaboliten und Abbauprodukte des Digitoxins (nach REPKE 1958, 1959 und WRIGHT 1960)

VI. Ausscheidung der Herzglykoside

Die Hauptausscheidung der Herzglykoside geschieht durch die Nieren (DOHERTY und Mitarbeiter 1961; DUTTA und Mitarbeiter 1963; MARCUS und Mitarbeiter 1964; BLOOM und Mitarbeiter 1966). Die Werte schwanken zwischen 70 (BLOOM) und 80 % (DOHERTY). Auch beim Hund, Schaf und Kaninchen wird der größte Teil durch die Nieren ausgeschieden (DUTTA und Mitarbeiter 1963; KRAUPP und Mitarbeiter 1968; GRIFFIN und Mitarbeiter 1967).

Nach einer einmaligen Gabe von radioaktiv markiertem Digoxin (1,0 mg i.v.) wurden nach BLOOM und Mitarbeitern (1966) innerhalb von 7 Tagen 88 % der total verabreichten Dosis ausgeschieden, und zwar zu 80 % im Urin und zu 20 % im Stuhl. Ähnliche Werte erzielten DOHERTY und FLANIGAN (1965, 1967, 1968) mit einer Gesamtausscheidung von 90 - 92 % (davon 87 - 89 % im Urin, 11 - 13 % im Stuhl) und MARCUS und Mitarbeiter (1964) mit einer Gesamtausscheidung von 65 % (davon 77 % im Urin, 23 % im Stuhl). OKITA (1957) fand nach einmaliger Digitoxinapplikation nach 4 Wochen eine Gesamtausscheidung von 88 % der verabreichten Menge (davon 80 % im Urin, 20 % im Stuhl).

In der Niere wurde das Digitoxin zu 89 % in Form von Abbauprodukten und zu 11 % unverändert ausgeschieden, in den Fäzes zu 47 % als Metaboliten und zu 53 % unverändert.

1964 veröffentlichte OKITA Ergebnisse, nach denen Digitoxin im Urin zu 70 % als Metaboliten (davon 30 % chloroformlöslich, 70 % chloroformunlöslich) und zu 30 % unverändert ausgeschieden wird. Nach GILLISSEN und Mitarbeitern (1964) soll

jedoch Digitoxin im Harn hauptsächlich unverändert ausgeschieden werden. Nach MARCUS und Mitarbeitern (1964) werden etwa 94 % des Digoxins im Harn unverändert, und nur 6 % als Abbauprodukte ausgeschieden, während der Metabolitenanteil in den Fäzes 14 % beträgt.

Die Ausscheidung von Glykosiden durch die Galle ist relativ hoch, doch gelangt ein großer Teil (je nach Resorptionsquote) wieder in die Blutbahn (entero - hepatischer Kreislauf). Bei Diarrhoe allerdings ist dieser Kreislauf unterbrochen, was dann zwangsläufig zu einer erhöhten Ausscheidung in den Fäzes führt. NELP und BLOOM (1965) fanden hier nach intravenöser Applikation von Digoxin nach 24 Stunden einen Extremwert von 68 % der verabreichten Dosis in den Fäzes.

Störungen in der Ausscheidung

Da der größte Teil der Glykoside in den Nieren ausgeschieden wird, muß eine Funktionsbeeinträchtigung des Nierengewebes die Exkretion beeinflussen. DOHERTY und PERKINS (1965) haben an 11 Patienten eine direkte Beziehung des Serumharnstoff - Spiegels und der Exkretion von Glykosiden nachgewiesen. Der Harnstoffanstieg ist der Glykosidexkretion umgekehrt proportional, d.h. die Ausscheidung wird mit dem Anstieg des Harnstoffspiegels langsamer. Während bei intakten Nieren nach einer Woche 92 % einer einmaligen Digitalisgabe eliminiert sind, werden bei geschädigten Nieren (darunter wird hier jede Nieren-erkrankung verstanden, die mit einer Abnahme der Creatinin - Clearance einhergeht) nur 40 %, bei anephrischen Patienten

nur 35 % der Dosis ausgeschieden. Dabei steigt die durch den Stuhl ausgeschiedene Menge von 12 % bei Patienten mit intakten Nieren auf 21 % bei Patienten mit Nierenschäden und auf 31 % bei anephrischen Patienten (DOHERTY und PERKINS 1965).

MARCUS und Mitarbeiter (1964) fanden bei zwei Patienten mit Niereninsuffizienz (Inulin-clearance 7,2 und 10,4 ml/min) ähnliche Werte. Die Glykosidmenge im 8 - Tage - Urin betrug nur etwa die Hälfte der Menge bei Kontrollpersonen. Der Anstieg der Glykosidausscheidung in den Fäzes erklärt möglicherweise auch die scheinbare Toleranz anephrischer und niereninsuffizienter gegen Glykosidapplikation.

EWY und Mitarbeiter (1969) zeigen jedoch, daß nicht der Serumharnstoffanstieg primär für den Glykosidanstieg im Serum als Maß gilt, sondern daß die Hauptursache in dem Absinken der Creatinin - Clearance zu suchen ist. Diese kann nämlich bis auf 50 % des Normalwertes sinken, ehe es zu einer signifikanten Harnstofferrhöhung kommt (TOBIAS 1962), d.h. die Creatinin - Clearance ist der fiktiven Digoxin - Clearance proportional. NELP und BLOOM (1965) bestätigten die verlangsamte Elimination der Glykoside bei eingeschränkter Nierenfunktion durch Messung der Serumhalbwertszeit des Digoxins. Sie ist bei Patienten mit insuffizienten Nieren 4 - 7 mal so hoch wie bei Kontrollpersonen.

C. INTOXIKATION MIT HERZGLYKOSIDEN

I. Häufigkeit der Intoxikation mit Herzglykosiden

Schon 1785 beschrieb WILLIAM WITHERING eine Anzahl von Nebenwirkungen, die auf eine Intoxikation schließen lassen. Heute gehört die Überdosierung von Herzglykosiden zu den häufigsten iatrogenen Vergiftungen. Ihre Häufigkeit wird zwischen 7 und 15 % angegeben (SODEMAN 1965). SCHOTT (1964) wies an den EKGs von 2000 Patienten rund 12 % Überdosierungen nach; 13 Patienten davon starben, bei 8 von ihnen konnte ein direkter Zusammenhang mit der Überdosierung vermutet werden. GIUFFRA und TSENG wiesen schon 1952 nach, daß 15 % aller Patienten, die Digitalispräparate einnahmen und in ihr Krankenhaus eingeliefert wurden, Symptome einer Digitalisintoxikation zeigten. Die Mortalität wird von verschiedenen Autoren (FLAXMAN 1948; SEGALL und WOLFF 1949; SHRAGER 1957; LOWN und Mitarbeiter 1959) mit 4 bis 33 % der Patienten angegeben, die Toxizitätszeichen aufwiesen. RODENSKY und WASSERMAN (1961) beobachteten 88 Patienten mit Intoxikationsmerkmalen, von denen 25 % starben. Bei 10 von ihnen, das sind 11 % der insgesamt beobachteten Patienten, war vermutlich die Überdosierung die unmittelbare Todesursache.

II. Ursachen für die Häufigkeit einer Intoxikation

Daß die Intoxikation mit Herzglykosiden in letzter Zeit häufiger ist, beruht nach VON CAPELLER und Mitarbeitern (1959)

darauf, daß

- a) die Komplikationen wegen der starken therapeutischen Wirkung (z.B. Frequenzminderung) in Kauf genommen werden,
- b) behandelte Patienten länger überleben, die Gesamtzahl der Behandelten also steigt und
- c) daß häufiger Drogen angewandt werden, die in den Elektrolythaushalt eingreifen (s.u.).

Faktoren, die eine Digitalisintoxikation begünstigen, sind nach HUMPHREYS (1967) und RODENSKY und WASSERMAN (1961):

1. die intravenöse Therapie

Bei intravenöser Applikation kann man eine fiktive Resorptionsquote von 100 % voraussetzen. Außerdem ist der Wirkungseintritt sehr schnell. Da nur bei Digitoxin die wahre Resorptionsquote fast 100 % beträgt, muß bei allen anderen Glykosiden die intravenöse Dosis um einen bestimmten Prozentsatz erniedrigt werden. Wird dies übersehen, wie es in der Praxis leicht vorkommt, kommt es zu Überdosierungsercheinungen. Bei intravenöser Applikation, besonders wenn sie zu schnell erfolgt, kommt es zu einer plötzlichen Anflutung des Glykosids am Herzmuskel, so daß der momentane Serumspiegel einem Vielfachen des Vollwirkspiegels entspricht.

2. das Lebensalter

Die steigende Lebenserwartung gibt eine neue Erklärung für das Ansteigen toxischer Symptome, da der ältere Patient wesentlich sensibler gegen Glykoside ist als der junge. Außerdem kann sich die Toleranz bei Langzeitthera-

pie oder Einführung anderer Medikamente (s.u.) ändern. Diese Faktoren kann man nur mit einer schwer durchführbaren, individuellen Therapie beseitigen (HERRMANN 1966). Beim Säugling und Kleinkind wurde schon oft versucht, durch Berücksichtigung des Körpergewichts, des Lebensalters und der Körperoberfläche geeignete Umrechnungsfaktoren zur Berechnung der Kinderdosis aus der Erwachsenenendosis zu finden. NADAS und Mitarbeiter (1953) geben als toxische Dosis für Kinder 0,07 mg/kg Körpergewicht an. Bei dieser Dosis treten bereits klinische Symptome auf. Jedoch zeigen sich im EKG schon bei weitaus geringeren Dosen (0,03 mg/kg Körpergewicht) Veränderungen, die auf eine Überdosierung hinweisen. Bei Frühgeborenen wird diese Dosis mit 0,034 mg/kg Körpergewicht Digoxin angegeben (LEVINE und Mitarbeiter 1962). Hier ist also äußerste Genauigkeit geboten, denn es ist außerdem sehr schwierig, klinische Symptome einer Überdosierung beim Kind zu objektivieren.

die diuretische Therapie

Jede länger durchgeführte, diuretische Therapie (mit Ausnahme von Aldosteronantagonisten) führt zu einem Kaliumverlust, wenn die ausgeschiedene Menge nicht wieder ersetzt wird. Quecksilberdiuretika und Carboanhydrasehemmstoffe wirken nicht so stark kaliuretisch wie die Benzothiadiazinderivate (SAMPSON 1963). Dieser Verlust des extrazellulären Kaliums wird durch intrazelluläres Kalium wieder ausgeglichen, d.h. man kann den Serumkaliumspiegel nicht als Maß für das intrazelluläre Kalium verwenden. Die Verringerung des intrazellulären Kaliums führt nun zu einer erhöh-

ten Sensibilität gegenüber Herzglykosiden (WOODFORD und MARSHALL 1967), da die K - Konzentration (sowohl intra- als auch extrazellulär) zusammen mit der Na - Konzentration das Ruhemembranpotential bestimmt. Eine Änderung des K - Gehalts der Zellmembran hat also eine Änderung des Membranpotentials und somit auch eine Änderung der Erregbarkeit der Zelle zur Folge. Eine Erniedrigung des K - Serumspiegels führt außerdem zu einer Erhöhung des Ca - Spiegels, was wiederum die Empfindlichkeit des Myokards gegen Glykoside steigert (s.u. unter 9.). Kaliummangel ist die häufigste Ursache für das Auftreten toxischer Symptome. SOFFER (1961) fand, daß 70 % aller Patienten mit Digitalisintoxikation unter einer Behandlung mit Diuretika standen.

4. moderne Herstellungsverfahren für Herzglykoside

Statt der früher verwendeten Folia digitalis werden heute gereinigte und standardisierte Präparate verwendet, bei deren Einnahme die warnenden gastro - intestinalen Symptome, die als Nebenwirkung nach Einnahme von Digitalis folia auftraten, als Zeichen einer Überdosierung fehlen.

5. der Funktionszustand der Schilddrüse

Änderungen des Funktionszustandes der Schilddrüse führen zu Änderungen des Glykosidspiegels im Serum. Bei hyperthyreoiden Patienten ist die Serumkonzentration niedriger, bei hypothyreoiden höher als bei euthyreoiden (DOHERTY und PERKINS 1966). Auch hier muß also die Dosis der jeweiligen Situation angepaßt werden.

6. schon vorher bestehende Rhythmus- oder Überleitungsstörungen, vorhergegangener, akuter Herzinfarkt

Jeder akute Prozess am Myokard, sei es ein Infarkt oder rheumatisches Fieber etc., steigert die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden genau wie schon bestehende Rhythmus- und Überleitungsstörungen (MASTER und Mitarbeiter 1950; SHRAGER 1957; CRAIG und Mitarbeiter 1958; LOWN und Mitarbeiter 1959), da hier schon Störungen der Membranpermeabilität vorliegen (HUMPHREYS 1967).

7. eine schwere Hypoxie des Herzmuskels

Eine schwere Hypoxie kann durch Koronarsklerose, durch eine hochgradige Anämie, durch hochgradige Lungenfunktionsstörungen oder durch eine lokale Entzündung hervorgerufen werden. Sie führt zu einer Erniedrigung der Reizschwelle und damit zu einer erhöhten Glykosidempfindlichkeit (GILLMANN 1967). Außerdem hemmt ein Sauerstoffmangel den Einstrom von extrazellulärem Kalium in die Zelle (s.o. unter 3.), führt also zu einer intrazellulären Hypokaliämie (CONN 1956).

8. eine chronische Niereninsuffizienz

(s.o. unter B VI: Störungen der Ausscheidung von Herzglykosiden)

9. die gleichzeitige Behandlung mit anderen Medikamenten

Gleichzeitig durchgeführte Behandlung mit Nebennierenrindenpräparaten führen aus zwei Gründen zu einer Erniedrigung der Glykosidtoleranz. Einmal wirken sie auf den Elektrolythaushalt, führen also zu Kaliumverlust (s.o. unter 3.), zum anderen haben sie ähnliche Struktur wie die Herzglykoside. Manche von ihnen besitzen digitalisähnlichen Effekt oder sie verstärken deren Wirkung gering.

Bei bestehendem Ausfall des Sinusknotens bewirken Rauwolfia-

Präparate ein Absinken der Glykosidtoleranz, bei intaktem Sinusrhythmus bleibt diese Wirkung aus. Der Grund hierfür ist noch unbekannt (HUMPHREYS 1967). Vor gleichzeitiger Kalziuminjektion muß auch gewarnt werden, da nach REPKE (1966) durch erhöhen des intrazellulären Kalziumgehalts der "Erschlaffungsfaktor" gehemmt wird und somit die Glykosidempfindlichkeit ansteigt.

10. eine vorhergegangene Digitalisbehandlung

Wenn bei der Klinikeinweisung Digitalispräparate indiziert sind, muß vorher genau eruiert werden, welche Präparate und welche Dosen der Patient vor der Einlieferung erhalten hat, sonst besteht leicht die Möglichkeit, daß der Glykosidspiegel durch Kumulation vom therapeutischen in den toxischen Bereich steigt. Hat vorher schon einmal eine Digitalisintoxikation bestanden, ist das Myokard während der darauffolgenden Zeit sensibler gegenüber Glykosiden, die Dosis muß also verringert werden (HUMPHREYS 1967).

III. Symptome der Digitalisintoxikation

a) Die schleichende Intoxikation

Die Glykosidintoxikation manifestiert sich am gastro - intestinalen System, am nervösen System, am Herz und an anderen Organen.

1. Gastro - intestinale Symptome

Am längsten bekannt sind Symptome wie Anorexie, Nausea und

Erbrechen (WITHERING 1785), die gewöhnlich in dieser Reihenfolge auftreten. Erbrechen, daß ohne Nausea auftritt, kann man auf die zentralnervöse Wirkung der Glykoside zurückführen. Vermehrter Speichelfluß ist eine Begleiterscheinung der Nausea. Diarrhoe kann auftreten, auch ohne daß oben genannte Symptome vorhergegangen sind. Gelegentlich kann auch ein Abdominalschmerz auftreten. Je nach dem Auftreten dieser Symptome kann man sie erklären. Bei Auftreten kurz nach peroraler Applikation handelt es sich um eine lokale Irritation, bei späterem Auftreten, besonders bei den heute üblichen Reinglykosiden, handelt es sich um eine Erregung der Chemorezeptoren der Medulla oblongata und deren Auswirkungen (GOODMAN und GILMAN 1965).

2. Neurologische Symptome

Frühsymptome sind Stimmungsänderungen, Vergeßlichkeit, Schläfrigkeit, Agitiertheit oder Euphorie (HUMPHREYS 1967). Sie treten besonders bei älteren Patienten auf. Diese verhältnismäßig harmlosen Stimmungslagen können sich verschlimmern zu Verwirrheitszuständen, Halluzinationen, Delirien, Krämpfen, Stupor und Koma. Kopfschmerzen, Aphasie, Parästhesien im Gesichtsbe- reich und an den Händen, und der Trigeminusneuralgie ähnliche Schmerzen werden als relativ spezifische Symptome der Digitalis- toxizität angesehen (BATTERMAN und GUTNER 1952). Charakteristisch sind auch alle Augensymptome, die vom harmlosen Flimmern über Verschwommensehen, Doppelsehen, Xanthopie, über Skotom und über retrobulbäre Neuritis zur völligen, allerdings reversiblen Blindheit führen können (GELFAND 1956).

3. Symptome am Herz

Die folgenschwersten Manifestationen einer Glykosidvergiftung finden sich am Herzen. Hier zeigt sich, daß die therapeutische Breite der Herzglykoside sehr gering ist. Es kann bei Überdosierung zu einer Verschlechterung der ursprünglich behandelten Herzleiden kommen. BATTERMAN und GUTNER (1952) behandelten 93 Patienten mit optimalen Dosen solange, bis alle Symptome am Herzen sich besserten oder verschwanden. Dann steigerten sie die Dosis stufenweise; 15 Patienten zeigten eine Verschlechterung ihrer Herzleistung und gleichzeitig traten andere harmlose Symptome auf. 7 von den 15 Patienten zeigten dabei keinerlei Überleitungsstörungen oder Arrhythmien. Das zeigt, wie schwierig eine Zunahme der Herzinsuffizienz zu diagnostizieren ist. Wenn also bei einem digitalisierten Patienten sich plötzlich das schon gebesserte Leiden wieder verschlechtert, ohne daß andere Gründe vorliegen, muß an dieses Syndrom gedacht werden, denn eine weitere Dosissteigerung könnte tödlich enden. Alle anderen Erscheinungen, die bei Digitalisüberdosierung am Herzen auftreten, gehen mit Veränderungen des EKGs einher. Es handelt sich um Überleitungsstörungen und Arrhythmien, die von jeder Stelle des Reizbildungs- und Überleitungssystems ausgehen können.

- a) Von den Vorhoffarrhythmien ist die paroxysmale Tachykardie mit verschiedenen Graden eines AV - Blockes die wichtigste und gefährlichste. Auch Vorhofflattern und -flimmern kann gelegentlich nach einer Überdosierung auftreten. Eine Hemmung des

Sinusknotens weist ebenfalls auf eine Digitalisintoxikation hin (MC NAMARA und Mitarbeiter 1964).

- b) AV - Knoten - Arrhythmien: Neben dem Knotenrhythmus kommen auch AV - Extrasystolen und AV - Tachykardien vor. Die Diagnose kann aus der zeitlichen und örtlichen Orientierung der P - Zacke in Relation zum QRS - Komplex gestellt werden. Ein AV - Block im Sinne einer Wenckebachschen Periodik, eines 2 : 1 - Blocks oder einer absoluten atrioventrikulären Dissoziation werden häufig beobachtet.
- c) Unter den ventrikulären Arrhythmien ist der Bigeminus (oder Trigeminus) manchmal das einzige Symptom, das auf eine Intoxikation hinweist. Die Veränderung kann fortschreiten zur Kammertachykardie und schließlich zum Kammerflimmern. Als wichtiger diagnostischer Hinweis beim häufig vorkommenden AV - Block dient die bei Digitalisintoxikation stark erhöhte Kammerfrequenz (60 - 100 Schläge/min) im Vergleich zu sonstigen Krankheiten (30 - 40 Schläge/min)(WOODFORD und MARSHALL 1967).

Nicht toxische Auswirkungen einer Digitalistherapie sind im EKG folgende Veränderungen (MC NAMARA und Mitarbeiter 1964):

Pulsverlangsamung

verlängertes PR - Intervall

verkürzte QT - Zeit

muldenförmige ST - Senkung mit abgeflachtem oder präterminal negativem T

4. Sonstige Symptome der schleichenden Digitalisintoxikation

Selten zu beobachten sind Hautausschlag und Thrombozytopenie, die wahrscheinlich auf einer allergischen Reaktion beruhen. Die relativ häufige Gynäkomastie beruht auf einer molekularen Ähnlichkeit der Glykoside mit den Östrogenen.

VON CAPELLER und Mitarbeiter (1959) stellten die am ersten auftretenden Symptome bei 148 Fällen von "therapeutischer" Digitalisintoxikation in folgender Tabelle zusammen.

Symptome	Anzahl der Fälle	%
Arrhythmie	44	29,7
Anorexie	42	28,4
Nausea	41	27,7
Verstärkung d. Kompensation	11	7,4
Erbrechen	6	4
Diarrhoe, optische Störungen, Gynäkomastie	je 1	je 0,7

Tab.:4: Erstsymptome der Digitalisintoxikation nach VON CAPELLER und Mitarbeitern (1959)

Die Häufigkeit der extrakardialen Symptome einer schleichenden Digitalisintoxikation wird in folgender Tabelle zusammengefaßt.

	SHRAGER 40 Fälle %	VON CAPELLER u.M. 148 Fälle %	VAN CAUWENBERGE u.M. 13 Fälle %	KÖNIG u.M. 13 Fälle %
gastro - intestinale Manifestationen				
Nausea u./oder Erbrechen	65	61		69
Anorexie	30	61	84	
Diarrhoe	10	6	15,4	0
Wind- u. Stuhlverhaltung	-	-	15,4	-
Abdominalschmerz	22	-	23	-
neurolog. Manifestationen				
optische Störungen	15	12	7,7	
Schwäche, Lethargie und Somnolenz	15	-	46	
Agitiertheit u./oder Desorientiertheit	15	-	23	38
Kopfschmerz	13	-	23	
Schwindel u./o. Rauschzustand	5	-	15,4	
Aphasie	2,5	-	7,7	
reversible Hemiplegie	-	-	7,7	
Depression	2,5	-	-	
Gynäkomastie	15	-	-	-

Tab. 5: Häufigkeit der gastro - intestinalen, neurologischen und anderen Manifestationen außer am Herz nach SHRAGER (1957), VON CAPELLER und Mitarbeitern (1959), VAN CAUWENBERGE und Mitarbeitern (1963) und KÖNIG und Mitarbeitern (1968)

Die wichtigeren und folgenschwereren kardialen Symptome und ihre Häufigkeit sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

	VON CAPELLER u.M. (1959) 148 F. %	CROUCH u.M. (1956) 100 F. %	SHRAGER (1957) 40 F. %	RODINSKY u.M. (1961) 92 F. %	VAN CAUMENBERGE u.M. (1963) 13 F. %	KÖNIG u.M. (1968) 13 F. %
Sinusbradykardie	3,1	16	5	-	31 *	54
Sinustachykardie	8,1	-	-	-	-	
Sinusknotenausfall	6,1	-	-	-	-	
wandernd. Schrittmacher	4,1	3	5	-	-	
Vorhofextrasystolen	4,7	16	10	-	7,7	
Vorhoftachykardie	10,1	7	2,5	7,3	7,7	
paroxysm. Vorhofflattern	2,0	4	7,5	-	-	
paroxysm. Vorhofflimmern u. Vorhoffibrillation	18,0	19	7,5	-	23	
AV - Extrasystolen	2,7	-	12,7	-	-	
AV - Rhythmus	5,4	-	-	-	-	
AV - Tachykardie	5,4	-	-	6,5	-	46
Extrasyst., ventrikuläre	-	65	57	36,3	15,4	
unifokale	15,5	-	-	-	-	
multifokale	57,5	-	-	24,2	-	
bigeminale	33,1	34	25	12,1	15,4	
Kammertachykardie	11,5	13	2,5	3,2	7,7	
Kammerflimmern	0,7	-	-	2,4	-	
AV - Block, 1. Grades	24,3	10	33	13,7	-	
2. Grades	12,8	7	15	6,5	15,4	
3. Grades	6,1	14	10	4,0	-	
Wenckebach' Periodik	0,7	-	5	4,8	-	
Verschlecht.d.Insuffiz.	12	-	15	-	-	

Tab. 6: Häufigkeit der Manifestationen am Herzen nach Ergebnissen der oben genannten Autoren (* = Bradykardie i. allg.)

b) Die massive Intoxikation

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Abdominalschmerzen sind die Leitsymptome bei massiver Digitalisvergiftung, die fast in jedem Fall auftreten. Allgemeine Sehstörungen und zerebrale Störungen (Krämpfe, Somnolenz u.a.) sind etwas seltener, doch treten sie auch in etwa 50 % der Fälle auf. Die am Herzen auftretenden Symptome kommen in allen oben beschriebenen Varianten vor, hauptsächlich als Sinusbradykardie oder als Sinustachykardie und Extrasystolen. Das Zusammentreffen der charakteristischen Sehstörungen und der EKG - Veränderungen ermöglichen eine schnelle Diagnose.

IV. Behandlung der Digitalisintoxikation

Die Symptome am gastro - intestinalen und am nervösen System, sowie die Gynäkomastie, der Hautausschlag und die Thrombozytopenie verschwinden nach Absetzen der Glykoside in mehr oder weniger kurzer Zeit. Da sie keine lebensbedrohlichen Zustände darstellen, brauchen sie nur symptomatisch behandelt zu werden. Anders jedoch die Störungen am Herzen; sie bedürfen einer sofortigen, intensiven Therapie, wie sie im folgenden dargestellt wird.

1. Entleerung des Magens

Bei peroralen Vergiftungen, die noch nicht lange zurückliegen, ist die erste Maßnahme die Magenspülung oder die Gabe von Emetika, um eine weitere Resorption der Glyko-

side zu verhindern (MC NAMARA 1964)

2. Atropin

Die Verabreichung von Atropin in Dosen von 0,5 - 1,0 mg 4 - 6 mal täglich i.v. ist eine der einfachsten und ungefährlichsten Behandlungsmöglichkeiten der Digitalisintoxikation. Neben der parasympatikolytischen Wirkung auf die Speicheldrüse und das Gastrointestinalum - Nausea und Erbrechen werden reduziert - beschleunigt es bei ventrikulärer Bradykardie, die bei totalem AV - Block vorliegt, den Ventrikelfrequenz (LENEGRE und BACH, 1942). KYSER und Mitarbeiter (1946), TOURNIAIRE und BRET (1941) und LENEGRÉ und BACH (1942) haben experimentell nachgewiesen, daß Atropin die Kardiotoxizität des Digitalis herabsetzt. LENEGRÉ und BACH raten zu einer Dauertropfinfusion von Atropin. Ein gewisser Nachteil ist die antiemetische Wirkung des Atropins, die bei massiver, oraler Vergiftung unerwünscht ist, da sie die natürliche Elimination des Giftes durch Erbrechen verhindert.

3. Kalium

Für die Behandlung einer Digitalisintoxikation mit Kaliumsalzen lassen sich viele Autoren anführen: SHRAGER (1957), COHEN (1952), BETTINGER und Mitarbeiter (1956), ZIMDAHL und TOWNSEND (1954), LOWN und Mitarbeiter (1953, 1954, 1956, 1959), KEYL (1958), PAGE und REAL (1955), SAMPSON und Mitarbeiter (1930, 1932, 1943), ENSELBERG und Mitarbeiter (1950) und MOREY (1953). Besondere Dysrhythmien, wie z.B.

ventrikuläre Extrasystolen und ventrikuläre Tachykardie sprechen gut auf Kalium an (HUMPHREYS 1967). Die Dosierung bei oraler Applikation schwankt zwischen 5 und 10 g/die; bei intravenöser Dauertropfinfusion beträgt sie 40 - 100 mÄqu. in 1000 ml 5 %iger Glukose- oder Dextroselösung (FRIEND 1962, RODENSKY und WASSERMAN 1961) unter häufiger EKG - Kontrolle. Vor einer allzu unbedenklichen K - Zufuhr muß deshalb gewarnt werden, da Kalium myokarddepressiv wirkt (HUMPHREYS 1967). Bei Vorliegen von atrioventrikulären Überleitungsstörungen ist Kalium kontraindiziert (FISCH und Mitarbeiter 1959, 1960; FRIEND 1962). FRIEDBERG (1965) fordert aus diesem Grunde, Kalium nur dann zu verabreichen, wenn K - Mangelzeichen wie eine lange Anamnese von Glykosiden oder kaliuretischen Diuretika oder EKG - Zeichen vorliegen. Hohe K - Dosen können außerdem Ulzerationen des Magen - Darm - Traktes hervorrufen (HUMPHREYS 1967).

4. Diphenylhydantoin

Es verändert die Konzentration des intrazellulären Natriums, was eine kompensatorische Erhöhung der Konzentration des intrazellulären Kaliums bewirkt (WOODFORD und MARSHALL 1967). Auch eine direkte Wirkung auf das Herz wird beschrieben (LANG und Mitarbeiter 1965). Unter EKG - und Blutdruckkontrolle gibt man pro Minute 50 mg i.v. entweder bis zum Verschwinden der Arrhythmie oder bis zur Maximaldosis von 500 mg. Um ein Wiederauftreten der Arrhythmie zu vermeiden, gibt man anschließend noch über mehrere Tage 3 mal tgl. 100 mg per os (LANG und Mitarbeiter 1965). Als Nebenwirkung kann eine Hypertension auftreten.

5. Chinidin und Procainamid

Sie werden als Depressiva am Herzmuskel verwendet. Sie sind besonders bei ventrikulären Extrasystolen, bei vorzeitigen, multifokalen Kammerkontraktionen, bei ventrikulärer Tachykardie und allgemein bei ventrikulären Arrhythmien indiziert. Procainamid wirkt außerdem bei Vorhoftachykardie (SERRADIMIGNI und Mitarbeiter 1963). Diese antifibrillatorischen Substanzen vermindern die Depolarisationsgeschwindigkeit und erhöhen damit die Überleitungszeit. Dieser Effekt kommt auf Grund einer Änderung der Ionenpermeabilität der Membranen zu Stande (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967). Die Dosierung des Chinidins soll 2 g/die per os nicht überschreiten. Procainamid wird gewöhnlich in Dosen von 50 - 100 mg mehrmals in Abständen von 5 Minuten i.v. gegeben unter EKG - kontrolle und unter Überwachung des arteriellen Blutdrucks, und zwar bis maximal 1000 mg, bis die Arrhythmien verschwunden sind (HUMPHREYS 1967; SERRADIMIGNI und Mitarbeiter 1963). Procainamid kann auch 2 - 3 stdl. in 500 mg - Dosen i.m. gegeben werden (WOODFORD und MARSHALL 1967). Bei Kleinkindern gibt ROBINSON (1963) als Dosierung bei Vorhof- und Kammerübererregbarkeit 600 mg/m^2 Körperoberfläche alle 6 Std. per os, bei paroxysmaler Vorhoftachykardie mit AV - Block 60 mg/m^2 Körperoberfläche pro Minute i.v. an. Beide Substanzen, Procainamid und Chinidin, wirken myokarddepressiv und negativ inotrop und sollten deshalb bei insuffizienten Herzen nur mit größter Vorsicht angewandt werden. Sie können außerdem allergische Reaktionen hervorrufen (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967).

6. β - Rezeptorenblocker

Bei allen Arten von Arrhythmien sind β - Rezeptorenblocker indiziert. Propranolol und Pronethalol sind hier die gebräuchlichsten (TAYLOR und Mitarbeiter 1964; KAY 1957; HARRISON und Mitarbeiter 1966). Propranolol wird gewöhnlich in Dosen von 100 mg/kg Körpergewicht über 10 Minuten i.v. unter Überwachung im EKG gegeben, Pronethalol bis zu 2 mg/kg Körpergewicht. TAYLOR und Mitarbeiter (1964) berichten, daß eine Langzeittherapie mit Pronethalol diskutiert wird. Diese Substanzen hemmen die Wirkung der Katechinamine am Herzen und haben chinidinartige Wirkung auf das Herz; deshalb ist auch hier bei insuffizientem Herz Vorsicht geboten (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967).

7. Chelatbildner

Da Kalziumionen die Permeabilität der Membranen für Kaliumionen steigern, wirken sie synergistisch zu den Herzglykosiden. Die Kalziumionenkonzentration kann man durch Chelatbildner (z.B. EDTA) erniedrigen; der Effekt kann im EKG und klinisch nachgewiesen werden (JICK und KARSH 1959; GUBNER und KALLMANN 1957). Nach BLUMENFELD und LOERVI (1945) reagiert ein digitalisiertes Herz auf einen normalen Kalziumspiegel wie ein gesundes auf einen erhöhten Kalziumspiegel. Die Dosierung wird von ELIOT und BLOUNT (1961) mit mindestens 3 g EDTA in weniger als 12 Minuten i.v. angegeben, da sonst der gewünschte Effekt ausbleibt. Von anderen Autoren (PACKMAN und UTIGER 1964; BELLET 1963) wird eine niedrigere Dosierung gefordert (600 mg EDTA in 250 ml 5 %iger Gluko-

selösung i.v. über 30 - 60 Minuten).

8. Peritoneal- und Hämodialyse

Eine Entgiftung durch Peritoneal- oder Hämodialyse ist nicht möglich. DOHERTY und Mitarbeiter (1966) wiesen nach, daß die Serumhalbwertszeit durch Dialyse nur ganz gering absank, da der größte Teil der Glykoside an das Gewebe gebunden ist. Nur 1 - 5 % der insgesamt verabreichten Dosis von Digoxin erschienen bei 6 - 9 stündiger Hämodialyse im Diasylat; bei 49 stündiger Peritonealdialyse waren es ebenfalls nur etwa 5 %.

9. Elektroschock oder Kardioversion

Haben sekundäre und tertiäre Zentren die Reizbildung übernommen, kann man mit einem hochvoltigen, kurzzeitigen Stromimpuls (=Elektroschock) versuchen, das Herz zu depolarisieren. Bei erfolgreicher Anwendung, die jedoch sehr selten ist, kann dann der Sinusknoten als primäres Reizbildungszentrum seine Aufgabe wieder übernehmen. Versuche am Hund zeigen allerdings, daß fast bei der Hälfte der Fälle, bei denen eine Kardioversion nach digitalisinduzierter ventrikulärer Tachykardie durchgeführt wurde, Kammerflimmern auftrat, das auf einen erneuten Schock nicht ansprach (GREENSPAN und Mitarbeiter 1966; KATZ und ZITNIK 1966; LOWN und Mitarbeiter 1965). Da ähnliche Versuche am Menschen ebenfalls zu ventrikulären Ektopien oder sogar zum Kammerflimmern führen können (GILBERT und CUDDY 1965; KLEIGER und LOWN 1966; RABINO und Mitarbeiter 1964), sollte diese gefährliche Be-

handlung nur in seltenen Ausnahmefällen durchgeführt werden.

Auch künstliche Schrittmacher, die vorübergehend angeschlossen werden, können zu einer Regulierung und Koordination der Reizbildung und -leitung führen (HUMPHREYS 1967).

D. NACHWEISMETHODEN FÜR HERZGLYKOSIDE

Von den drei Methoden zum Nachweis von Herzglykosiden, der biologischen, der chemischen und der Bestimmungsmethode mittels Isotopen, wird heute vorwiegend die letztere angewandt, da sie am empfindlichsten ist.

I. Biologische Nachweismethoden

1. Papillarmuskelpräparat nach CATTELL und GOLD (1938)

Hier wird die Einwirkung von Glykosiden auf die Kontraktionskraft des Herzmuskels gemessen. Die Methode ist sehr empfindlich; so kann z.B. Ouabain in Verdünnungen von 1 : 5 Mill. bis 1 : 100 Mill. nachgewiesen werden. Ein Nachteil jedoch ist, daß das Ergebnis von vielen anderen, nicht kardiotoenen Substanzen verfälscht wird. WHITE, BELFORD und SALTER (1948) haben für diese Methode Eichkurven für die einzelnen Glykoside aufgestellt.

2. Isoliertes, embryonales Kückenherz nach LEHMANN und PAFF (1942)

Diese Methode ist schon seit 1893 bekannt (PICKERING). Sie beruht darauf, daß beim embryonalen Herz bei einer bestimmten Glykosidkonzentration nach einer gewissen Zeit Arrhythmien auftreten. Diese Zeitspanne ist ein Maß für die Glykosidkonzentration der umgebenden Lösung. Die Empfindlichkeit für Ouabain wird mit 1 mg%, für Digitoxin mit 0,1 mg% angegeben.

3. Isoliertes, embryonales Entenherz nach FRIEDMAN und BINE (1947 und 1949)

Hier liegt das gleiche Nachweisprinzip vor wie in 2.. Das Entenherz ist jedoch zehnmal empfindlicher als das Kuckensherz. Die Zeit bis zum Auftreten der Arrhythmie ist allerdings mit 20 - 40 Minuten relativ lang. Die Empfindlichkeit beträgt etwa 0,005 mg% für Digitoxin.

Für die beiden letztgenannten Methoden müssen die gleichen Vorbereitungen getroffen werden: Kuckens- oder Enteneier werden 48 Stunden lang bei 37 - 38 °C inkubiert, dann wird das Herz freigelegt und in die zu messende Lösung gegeben.

II. Chemische Nachweismethoden für Herzglykoside

Vor einer chemischen Analyse muß die zu untersuchende Substanz erst aus dem Medium, in dem sie vorliegt, wie z.B. Gewebe oder Körperflüssigkeiten, verhältnismäßig rein dargestellt werden, um störende Stoffe, die ähnliche chemische Reaktionen wie die Herzglykoside geben, zu entfernen. Die glukosehaltigen Glykoside sind alkohollöslich, aber chloroformunlöslich, die glukosefreien alkohol- und chloroformlöslich (RAUDONAT 1960). In Tetrachlorkohlenstoff sind Glykoside nicht löslich, was man sich zur Entfettung von Geweben zu Nutze macht. Die Gewinnung der Glykoside aus Geweben erfolgt durch mehrmalige Extraktion mit Chloroform und Alkohol, wenn auch glukosehaltige Glykoside vorhanden sind, und nachfolgender

Reinigung durch Passage einer Aluminium - Säule (REPKE 1958). In Blut und in den Exkreten wird zuerst mit Zinkacetat in 50 %igen Methanol enteiweißt, anschließend ebenfalls mit Chloroform und/oder Alkohol mehrmals extrahiert und dann durch eine Aluminium - Säule gereinigt (GRIMMER und Mitarbeiter 1960, LINGNER und Mitarbeiter 1962 und 1963, GILLISSEN und Mitarbeiter 1964). Erst nach dieser Extraktion kann man die verschiedenen chemischen Nachweismethoden mit Erfolg anwenden.

1. Qualitativer, chemischer Nachweis

a) Farbreaktionen

Diese Reaktionen kann man je nach ihrem Angriffspunkt in 3 Gruppen einteilen:

a1) Reaktionen mit dem Butenolring

Die gebräuchlichste ist die Reaktion mit m - Dinitrobenzol (RAYMOND 1938 und 1939, modifiziert nach ANDERSEN und CHEN 1946), da sie eine charakteristische Blaufärbung ergibt, die man nicht mit der rötlich - purpurnen Farbe der Reaktion mit Ketosteroiden verwechseln kann. Die Farbreaktionen verschwinden allerdings nach einigen Minuten. REPKE (1958) ist es aber gelungen, die Farbe durch Borsäurezusatz zu stabilisieren und somit der colorimetrischen Auswertung zugänglich zu machen. Nachstehend sind die wichtigsten Farbreaktionen mit dem Butenolring zusammengefaßt.

BALJET (1918), WEGNER (1952), BROCKELT (1963):

Reagenzien: Pikrinsäure + NaOH

Nachweisgrenze: 5 - 10 µg

KEDDE (1947):

Reagenzien: 3,5 - Dinitrobenzoesäure + NaOH

Färbung: Purpur (Max. bei 535 mµ)

Nachweisgrenze: 10 - 20 µg

LEGAL (1883), KNUDSON und DRESBACH (1922):

Reagenzien: Nitroprussidnatrium + NaOH + Pyridin

KIMURA (1951):

Reagenzien: 1,3,5 - Trinitrobenzol + NaOH

TATTJE (1958):

Reagenzien: 2,4 - Dinitrophenylsulfon + NaOH

WARREN und Mitarbeiter (1948):

Reagenzien: alkalisches B - Naphtochinonsulfonat

RAYMOND (1938, 1939), ANDERSEN und CHEN (1946), ROWSON (1952):

Reagenzien: m - Dinitrobenzol + NaOH

Färbung: intensives Blau (Max. bei 620 mµ)

Nachweisgrenze: 20 µg

a2) Reaktionen mit den an C3 gebundenen Zuckern

Nach WRIGHT (1960) laufen diese Reaktionen nur ab, wenn ein 2 - Desoxy - Zucker, also Digitoxose, vorhanden ist. Hier ist die gebräuchlichste Reaktion die mit Xanthydrol (PESEZ 1952). Untenstehend sind diese Reaktionen zusammengefaßt:

PESEZ (1952), SELLWOOD (1956), TANTIVATANA und WRIGHT (1958):

Reagenz: Xanthydroxyl

Färbung: rötlich (Max. bei 520 mμ)

Nachweisgrenze: 1,5 - 3 μg

KELLER (1895), KILIANI (1896):

Reagenzien: Essigsäures Eisenchlorid, Schwefelsäure

Färbung: blau (Max. bei 470 und 590 mμ)

LANGEJAN (1951):

Reagenzien: Orzinol, HCl (= Bial - Reagenz)

a3) Reaktionen mit dem Steroidkern

Diese Reaktionen sind untenstehend zusammengefaßt:

JENSEN (1952 und 1953):

Reagenzien: Glycerin oder H_2O_2 , HCl

TATTJE (1954):

Reagenzien: Schwefelsäure, Eisenchlorid, Phosphorsäure

LIEBERMAN (1885):

Reagenzien: Essigsäureanhydrid, Schwefelsäure

ROSENHEIM (1929):

Reagenz: Trichloressigsäure

JAMINET (1950), TANTIVATANA und WRIGHT (1958):

Reagenzien: Antimontrichlorid, Essigsäureanhydrid

Es muß erwähnt werden, daß alle bisher genannten Farbreaktionen nicht spezifisch für Herzglykoside sind, sondern eben für die Gruppen, an denen sie stattfinden. Man kann mit ihnen

also auch Präparate nachweisen, die nicht der Gruppe der Herzglykoside angehören, aber eine der reaktionsfähigen Gruppen besitzen.

b) Chromatographische Nachweismethoden

Nach ihren Merkmalen unterscheidet man

b1) Säulenchromatographie

Bei der Trennung in Säulen kann man auf STOLL und Mitarbeiter (1953) verweisen, die mit dehydriertem oder hydriertem Kieselgel arbeiteten. Diese Autoren benutzten als flüssige Phase Äthylazetat und Methanol oder auch Chloroform mit einem Methanolgehalt bis zu 5 %. BHATT und Mitarbeiter (1961) haben die Glykoside aus *Digitalis purpurea* in einer Säule mit pulverisierter Zellulose getrennt, mit Chloroform und Chloroform mit 10 % Äthanol eluiert. Auch mit einem Chloroform - Benzolgemisch (1 : 3) kann eluiert werden.

b2) Papierchromatographie

Am zahlreichsten sind die Arbeiten über papierchromatographische Methoden, die sowohl qualitative wie auch quantitative Analysen zulassen. Das Verfahren beruht darauf, daß auf einer stationären Phase (z.B. imprägniertes Papier) die zu untersuchenden Stoffe mit Hilfe einer beweglichen Phase (Lösungsmittel, Laufmittel) entsprechend ihrer Polarität verschieden schnell transportiert werden. Dieses Verfahren wurde von BURTON, ZAFFARONI und KEUTMAN (1951) eingeführt und zeigt hervor-

gende Ergebnisse. SCHINDLER und REICHSTEIN (1951) verwendeten mit Formamid getränktes Papier zur Auftrennung von herzwirksamen Glykosiden. Dieses Verfahren wurde mit Abänderungen von vielen Autoren benutzt (TSCHESCHE und Mitarbeiter 1953, KAISER 1955, GISVOLD und WRIGHT 1957). Nach KAISER (1955) ist es möglich, mit Formamid/Xylolmethylketon und Formamid/Chloroform - Tetrafulan - Formamid als Lösungsmittel die Glykoside und Aglykone nach ihrer Polarität (schwach polar: Digitoxin, mittel polar: Convallatoxin, stark polar: k - Strophantin) so aufzutrennen, daß man aus dem Ergebnis für ein unbekanntes Glykosid schon eine Ähnlichkeit mit einem bekannten Glykosid feststellen kann. JENSEN (1953) benutzte als stationäre Phase mit Formamid und Azeton (2 : 8) imprägniertes Papier, als bewegliche Phase Chloroform - Formamid (3 : 1).

An die Aufgliederung durch Papierchromatographie schlossen sich dann die aus 1.a) bekannten Farbreaktionen zur Sichtbarmachung der "spots" an.

b3) Dünnschichtchromatographie

Die Analysemethode mittels Dünnschichtchromatographie nach STAHL (1962) zeigt sehr gute Resultate und wird wegen ihrer Einfachheit und Schnelligkeit gerne angewandt. Im Prinzip stimmt diese Methode mit der Papierchromatographie überein, nur das als Trägermaterial statt Papier eine sehr dünne Kieselgel-, Kieselgur- oder Talksicht benutzt wird. STEINEGGER und VAN DER WALT

(1961), SJÖHOLM (1962) und FAUCONNET und WALDESBÜHL (1963) benutzten trockenes Kieselgel als Laufstrecke, SONANINI (1964) übertrug die Methode der Papierchromatographie nach BURTON und Mitarbeitern (1951), indem er Kieselgur G mit Formamid tränkte. Steroide mittlerer Polarität (Kortikosteroide, Herzglykoside) lassen sich damit gut trennen. Die Kieselgel-, Kieselgur- oder Talkschichten werden auf eine Glasplatte aufgetragen. Als Laufmittel dienen ein Chloroform - Tetrahydrofuran - Formamid - Gemisch (50 : 50 : 6), ein Äthylmethylketon - Xylol - Gemisch (50 : 50) mit Formamid gesättigt (SONANINI 1964), Dichlormethan - Methanol - Wasser im Verhältnis 84 : 15 : 1 (FAUCONNET und WALDESBÜHL 1963). In der Literatur wird noch über viele Laufmittel berichtet (SJÖHOLM 1962). Zur Sichtbarmachung der "spots" schließen sich auch hier die üblichen Farbreaktionen (s.o.) an. Allerdings muß die Schicht vorher von Formamid befreit werden (SONANINI 1964).

b4) Elektrophorese

DEYS beschreibt 1962 eine Methode auf einem mit 0,2 n - Na - Borat imprägnierten Papier, wobei er als Elektrolytlösung einen Butanol - oder Pyridin - Äthanol - Borat - Karbonatpuffer (pH 11) im Verhältnis 1 : 1 : 1 benützt. Durch Erhitzen auf 120 °C werden die Glykoside mit Trichloressigsäure - Chloramid sichtbar gemacht. Diese Methode hat keine große Bedeutung.

c) Schmelzpunktbestimmung

Voraussetzung für eine Analyse mittels des Schmelzpunktes ist, daß man die zu prüfende Substanz in genügender Menge rein dargestellt hat. Im allgemeinen wird der Schmelzpunkt einer Substanz dadurch bestimmt, daß man sie vorher im Vakuum mehrere Stunden lang trocknet und dann erst mißt. Ausserdem hängt der Schmelzpunkt auch von der Zubereitungsart des Stoffes und von dem Lösungsmittel, in dem er auskristallisiert, ab. Diese Methode ist ungebräuchlich.

d) Infrarotspektrum

Die Absorptionsspektren der einzelnen Glykoside lassen in beschränktem Maße eine qualitative Analyse zu (BELL 1960). Trotz der Ähnlichkeit der Spektren, die man im Spektrophotometer erhält, erweisen sie sich nützlich, um neue Kardenolide zu erforschen und einzuordnen (STOLL und KREIS 1953), da die verschiedenen Banden für bestimmte funktionelle Gruppen (z.B. ungesättigter Laktonring, Karboxylgruppe) charakteristisch sind.

e) Bestimmung des Molekulargewichts

Das nach der Methode der Gefrierpunktserniedrigung bestimmte Molekulargewicht bringt befriedigende Ergebnisse wegen des relativ hohen Molekulargewichtes dieser Substanzklasse (STOLL 1938), ist aber nicht gebräuchlich.

f) Kristalline Merkmale

SHELL und WITT (1953) haben die Kristallform, den kristallinen Aufbau, die kristalline Orientierung, das Vorzeichen und den Winkel der optischen Achse, die axiale Dispersion und den Brechungsindex von Digitoxin, Digoxin und Strophantin G erforscht. Diese Merkmale erlauben eine schnelle und eindeutige Identifizierung mit geringen Substanzmengen.

2. Quantitativer, chemischer Nachweis

Es wurde schon versucht, durch Elementaranalyse, durch die Menge des Kristallisationswassers, d.h. durch den Gewichtsverlust nach Trocknen, und durch Messung des Rotationsvermögens auf die Menge einer bestimmten Substanz zu schließen, doch wegen der schwierigen Durchführbarkeit gerieten diese Methoden in den Hintergrund. Man hat hier einfachere Methoden gefunden.

a) Bestimmung nach funktionellen Gruppen

a1) Reaktionen mit dem Butenolring

Man kann den Butenolring durch Verseifung mit NaOH und anschließender Titration mit Salzsäure bestimmen (STOLL 1938). Auch mittels eines UV - Spektrogramms, das zwischen 215 und 200 m μ ein für den Butenolring charakteristisches Maximum zeigt (CERRI 1964), kann man Herzglykoside quantitativ bestimmen. Man muß allerdings die gerade bei dieser Wellenlänge häufiger interferierenden Substanzen entfernen. Der α - β - ungesättigte Laktoneering reagiert mit aromatischen Nitroverbindungen unter Bildung eines Farbstoffes

(s.O. unter 1.a1), den man quantitativ auswerten kann. Minimal 50 - 500 μ g Digitoxin, 20 - 200 μ g Strophantin und 12,5 - 125 μ g Convallatoxin konnten durch diese Methode nachgewiesen werden (WEGNER 1952, BROCKELT 1963).

a2) Reaktionen mit dem aktiven Wasserstoff

Die Bildung von Methan aus dem freien Wasserstoff des Butenolrings wurde von PAIST und Mitarbeitern (1941) erforscht, konnte aber nur sehr schwierig ausgewertet werden.

a3) Reaktionen mit den Zuckern

Die Titration der reduzierenden Zucker mit Fehlingscher Lösung gehört zu den ersten Analysemethoden für Glykoside. Die unter 1.a2) erwähnten Farbreaktionen der Zucker können auch colorimetrisch ausgewertet werden (PESEZ 1952, LANGEJAN 1951, TANTIVATANA und WRIGHT 1958, BARTOS 1963 und 1964). Digitoxin und Gitoxin bilden nach Behandlung mit Phosphorsäure eine gelbe Farbe und fluoreszieren im UV - Licht.

a4) Reaktionen mit den Hydroxylgruppen

Durch Acetylierung mit dem Anhydrid des Pyridinazetats kann man eine Vergrößerung des Molekulargewichts der einzelnen Glykoside erreichen (OGG und Mitarbeiter 1945). Anhand von Vergleichswerten läßt sich auch diese Methode quantitativ auswerten.

a5) Reaktionen mit dem Steroidkern

Diese Bestimmungsmethoden beruhen auf einer Deshydratation des Steroidkerns unter Bildung eines farbigen oder fluoreszierenden Produkts. CINOTTI und Mitarbeiter (1956) und TARASOVA (1962) verwendeten dazu Eisenperchlorat und Schwefelsäure, JENSEN (1953) Salzsäure und Glyzerin. Ähnliche Methoden werden von PETIT und Mitarbeitern (1950) und von WELLS und Mitarbeitern (1961) beschrieben. Mittels eines Spektral - Fluorimeters wird dann quantitativ ausgewertet.

b) Polarographische Bestimmung

HILTON (1950) und SANTAVY und Mitarbeiter (1950) versuchten mit polarographischen Methoden die verschiedene Oxydier- und Reduzierbarkeit der einzelnen Glykoside qualitativ und quantitativ auszuwerten. Da man hierbei jedoch absolut reine Substanzen benötigt, konnte sich diese Methode nicht weiter verbreiten.

c) Trennung der Glykoside und ihrer Metaboliten

Auch zur Aufschlüsselung von Glykosid- und Metabolitengemischen sind die papier- und dünnschichtchromatographischen Methoden sehr gut geeignet. Man kann die dabei entstehenden "spots" anfärben und einzeln extrahieren, was bei mehrmaliger Wiederholung der Entwicklung eine sehr große Reinheit der Substanzen und eine sehr genaue Auftrennung der Mischungen bewirkt. Von SVENDSEN und JENSEN (1950), BURTON und

Mitarbeitern (1951), SCHINDLER und REICHSTEIN (1951), SJOERDSMA und FISCHER (1951), JENSEN (1953), SILBERMAN und THORP (1953), TSCHESCHE und Mitarbeitern (1953), KAISER (1955) und GISVOLD und WRIGHT (1957) werden einige Methoden beschrieben, die sich im Prinzip gleichen, aber mit verschiedenen Reagenzien durchgeführt werden.

d) Nachweisgrenzen der chromatographischen Bestimmungen

Die Nachweisgrenzen bei der Dünnschichtchromatographie wechseln von Methode zu Methode und hängen auch vom untersuchten Glykosid ab. VLASENKO (1968) gibt als Grenze 0,04 - 0,2 mg Strophantin G pro 100 g Gewebe an, REPKE (1957) gibt als absolute Nachweisgrenze für die Xanthydrolyse 100 μ % für Digitoxin an, bei SONANINI (1964) wird 20 μ % im Tageslicht und etwa 1 μ % im UV - Licht als Grenze angegeben.

III. Nachweis mit Hilfe von Isotopen

1. C^{14} - markiertes Glykosid

Radioaktives Digitoxin wurde zuerst von OKITA u. Mitarbeitern (1954) hergestellt, indem sie Digitalis purpurea - Pflanzen in einer mit C^{14} angereicherten CO_2 - Atmosphäre aufwachsen ließen. Das C^{14} - Digitoxin, das man daraus gewann, hatte eine spezifische Aktivität von 0,36 - 0,56 μ c pro Milligramm. Da das Digitoxinmolekül nicht an einer be-

stimmten Stelle markiert ist, sondern die Radioaktivität ubiquitär vorliegt, eignet sich diese Methode nicht besonders, um Metaboliten zu identifizieren. Aber für quantitative Bestimmungen, auch der Metaboliten, ist sie wegen ihrer großen Empfindlichkeit sehr gut geeignet. Man kann schon Mengen von $0,02 \mu\text{g/ml}$ Blut (entspricht $2 \mu\%$) nachweisen.

2. Tritium - markiertes Glykosid

WILZBACH (1957) beschrieb erstmals eine Austauschmarkierung der Glykoside mit Tritium. Über einem Nickelkatalysator wird Wasserstoff gegen Tritium ausgetauscht, was leider auch oft zur Bildung von Dihydroderivaten des Glykosids führt. Diese Nebenprodukte erschweren eine genaue Untersuchung; außerdem ist auch hier das Glykosidmolekül an verschiedenen Stellen markiert. Die spezifische Aktivität entspricht in etwa der des C^{14} - markierten Digitoxins, ist jedoch bei den anfallenden Dihydroderivaten wesentlich höher. 1965 gelang es WARTBURG und Mitarbeitern synthetisch ein $12\text{-}\alpha^3\text{H}$ - Digoxin zu entwickeln. Hier ist der radioaktive Bestandteil des Moleküls an C^{12} gebunden. Die spezifische Aktivität beträgt $50 \mu\text{c/mMol}$.

3. Hemmung der Rb^{86} - Aufnahme in Erythrozyten durch Glykoside

Bei dieser Methode wird nicht das Glykosid radioaktiv markiert, es liegt ein vollkommen anderes Prinzip vor. Physio-

logisch geringe Mengen von Herzglykosiden hemmen den Einstrom von Kalium in menschliche Erythrozyten (SCHATZMANN 1953). GLYNN (1957) und KAHN und ACHESON (1955) untersuchten eine große Anzahl von Steroiden auf diese Wirkungsweise und fanden, daß nur die kardiotonen Glykoside diesen Effekt bieten. Wegen der großen Empfindlichkeit einer Versuchsanordnung mit Kaliumisotopen führten LOWENSTEIN und Mitarbeiter 1959 eine Methode ein, bei der statt radioaktiven Kalium radioaktives Rubidium (Rb^{86}), das eine günstigere Halbwertszeit (19 Tage) hat als irgendein Kaliumisotop, verwendet wurde, da der menschliche Körper zwischen diesen beiden Elementen nicht unterscheidet (LOVE und BURCH 1953). Da die Erythrozyten digitalisierter Patienten jedoch empfindlicher gegen den Hemmeffekt der Glykoside sind als die nicht digitalisierten, führte LOWENSTEIN 1965 eine Erweiterung seiner Methode ein, indem er mit standardisierten Erythrozyten und einer standardisierten Glukose - Elektrolytlösung arbeitete. Mit dieser Methode können Mengen von 10^{-9} g/ml nachgewiesen werden, was einer Empfindlichkeit von 0,1 $\mu\%$ entspricht. Sie ist also 20 mal empfindlicher als die Methoden mit radioaktiv markierten Glykosiden. LOWENSTEIN und Mitarbeiter (1966) und SHAPIRO (1968) überarbeiteten und prüften diese Methode, konnten jedoch nur die früheren Ergebnisse bestätigen. RITZMANN und Mitarbeiter (1969) und GRAHAME - SMITH und EVEREST (1969) verbesserten diese Methode noch, indem sie die Genauigkeit und die Spezifität für einzelne Glykoside steigerten.

4. Radioimmunonachweis von Glykosiden

Diese Methode (PARKER 1967) basiert auf einem kompetitiven Wettbewerb zweier Antigene, nämlich des Digitoxins und des J^{125} - Tyrosinderivates des 3 - O - Succinyldigitoxigenins; als Antikörper fungiert ein Antidigitoxigenin in Rattenserum. Ist kein Digitoxin vorhanden, reagiert die gesamte Menge des J^{125} - markierten Antigens mit dem Antikörper und fällt aus. Im Filtrationsrückstand befindet sich dann die gesamte Radioaktivität. Bei Anwesenheit von Digitoxin reagiert ein Teil des Antikörpers mit Digitoxin; dieser Anteil hängt von der Menge des vorhandenen Glykosids ab. Im Filtrationsrückstand findet man infolgedessen nur einen gewissen Prozentsatz der Radioaktivität. Man kann geeignete Eichkurven aufstellen und damit Digitoxin in Mengen von 10^{-9} g/ml feststellen, was einer Empfindlichkeit von 0,1 % entspricht. Diese Methode eignet sich zweifelsohne sehr gut zu Routineuntersuchungen, da hier auf langwierige und umständliche Extraktionsmethoden verzichtet werden kann. OLIVER und Mitarbeiter (1967 und 1968) beschrieben im Prinzip gleiche Methoden mit nur unbedeutend abgeänderten Antigenen und Antikörpern. SHAPIRO (1969) und SMITH und Mitarbeiter (1969) überarbeiteten diese Methode und konnten dadurch die Genauigkeit steigern und die Bestimmungszeit wesentlich verkürzen, was für die Praxis von großer Bedeutung ist.

5. Na - K - ATPase - Hemmung durch Glykoside

Von OLIVER und Mitarbeitern (1968) und JELIFFE (1968) wurde festgestellt, daß Digitoxin enzymhemmende Eigenschaften hat. Abhängig von seiner Konzentration hemmt es die Na - K - ATPase. Dieser Effekt wurde zur quantitativen Bestimmung von Herzglykosiden ausgenutzt.

Die folgende Tabelle berichtet über die Nachweisgrenzen, die Spezifität und die Bestimmungsdauer der drei letztgenannten Methoden.

Methode	Autor	Empfindlichkeit (ng/ml)	Spezifität	Dauer
3.	LOWENSTEIN u. Mitarbeiter	1	keine falsch pos. Ergebnisse	mind. 4 h
	RITZMANN u. Mitarbeiter	1 oder weniger	7 von 20 Kontrollpers. gaben falsch pos. Resultate	5 h
	GRAHAME-SMITH u. Mitarbeiter	weniger als 1	andere Medikamente interferieren nicht	-
4.	SHAPIRO	1 - 2	2 von 19 Kontrollpers. gaben falsch pos. Resultate, Progesteron u. Testosteron interfer.	24 h
	SMITH u. Mitarbeiter	weniger als 2	keine falsch pos. Resultate. Endogene Steroide interferieren nicht	1 h
5.	OLIVER u.a. JELIFFE u.a.	10 und weniger	2 von 32 Kontrollpers. gaben falsch pos. Res.	4 h

Tab. 7: Zusammenfassung der wichtigsten Methoden zum Nachweis von Herzglykosiden mittels Isotopen.

E. GLYKOSIDMENGEN IN ORGANEN UND KÖRPERFLÜSSIGKEITEN NACH THERAPEUTISCHEN DOSEN

1. Organwerte beim Menschen

Die ersten, genaueren Angaben von Glykosidkonzentrationen im menschlichen Organismus machte OKITA 1957 an drei Patienten, die vor ihrem Tod radioaktiv markiertes Digitoxin (C^{14} - Digitoxin) erhielten. Patient A erhielt 16 Std. ante mortem 0,3 mg, Patient B 36 Std. ante mortem 0,6 mg und Patient C 35 Std. ante mortem 1,0 mg Digitoxin. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

	A		B		C	
	Digit.	Metabol.	Digit.	Metabol.	Digit.	Metabol.
Leber	1	5	1	6,5	ca 1	5
Gallenblase	ca 1	5	1,5	4	1,5	7,5
" inhalt	ca 1	9	2	18,5	3	22
Jejunum	ca 1	6	1	5	2	12,5
" inhalt	1,5	10	2	16,5	1,5	10
Ileum	1	2,5	1	6,5	1	2,5
" inhalt	2	2,5	1	6	1,5	10
Kolon	1	1	1	2,5	ca 1	3
" inhalt	4,5	3	6,5	11	13	8
Niere	2	4,5	ca 1	6	2	5,5
Herzkammer	ca 1	ca 1	ca 1	2	2	4
Herzohr	1	ca 1	1	ca 1	ca 1	1,5
Skel.-Muskel	-	Spuren	-	Spuren	Spuren	1

Tab. 8: Organwerte beim Menschen nach einmaliger Applikation von Digitoxin (Angaben in $\mu\%$ oder $\mu\%$ - Äquivalent) nach OKITA (1957)

Eine früher häufig postulierte Anreicherung der Glykoside im Herzmuskel kann nach vorstehenden Ergebnissen nicht gefunden werden, wenngleich sich im Myokard in Relation zur Skelettmuskulatur eine höhere Konzentration ergibt. Den größten Anteil von Herzglykosiden findet man jedoch in Resorptions- und Ausscheidungsorganen wie Darm, Leber und Niere.

Derselbe Autor berichtet ebenfalls 1957 über die Verteilung der Glykoside beim Feten. Dazu untersuchte er die Organe von 3 menschlichen Feten (Alter 11 - 12 Wochen), deren Mütter 2,8 - 5 Stunden vor dem therapeutisch indizierten Abort 0,5 mg radioaktiv - markiertes C ¹⁴ - Digitoxin i.v. erhalten haben (Gruppe A in Tabelle 9). B zeigt die Organwerte eines 34 Wochen alten Feten, dessen Mutter 1,7 Stunden vor der Entbindung 0,5 mg C ¹⁴ - Digitoxin erhalten hat. Das Kind starb während der Geburt.

Fetus:	A		B	
	Digitoxin	Metabol.	Digitoxin	Metabol.
Blut	0,2	1	0,5	1,8
Leber	3,1	8	0,85	4,1
Dünndarm	1,2	6,8	1,2	8,5
Dickdarm			0,7	5,3
Niere	6,9	38,3	1,2	3,9
Herz	11,4	42,5	2	8,2
Lunge	2,8	11,3	0,6	1,2
Gehirn	1,1	5,2	-	-
Plazenta	1,3	3,1	-	-
Rumpf	0,8	1,4	-	-
Fruchtwasser	0,2	0,6	-	-
Gallenblase	-	-	1,5	8,6
M. psoas	-	-	0,8	2,2
Mutter:				
Blut	0,2	1	0,5	1,8
Uterusmuskulatur	2	4,3	-	-

Tab. 9: Organwerte beim Feten nach Glykosidmedikation der Mütter (s.o.). Angaben in $\gamma\%$ oder $\gamma\%$ - Äquivalent. Ergebnisse der Gruppe A sind Mittelwerte ($n = 3$).

Beim Fetus kann man also eine deutliche Anreicherung des Glykosids am Herzmuskel feststellen; in den stoffwechselaktiven Organen finden sich ebenso wie beim Erwachsenen höhere Glykosidmengen als im übrigen Gewebe.

DOHERTY und Mitarbeiter (1967) erhielten die Gewebsverteilung bei einem 84 - jährigen Mann nach Applikation von radioaktiv - markiertem ^3H - Digoxin (1,5 mg mit einer Gesamtaktivität von 123 μC per os). Der Mann starb 4 Tage danach an postoperativer Parotitis. Die in Tabelle 10 angegebenen Werte sind nicht in Gewichtseinheiten umzurechnen, da dazu der Vergleich zum Standard nicht angegeben ist. Aber aus der gemessenen Anzahl von Schlägen des Tricarb - Flüssigkeitsscintillationzählers kann man eine gewisse Affinität des Glykosids zum Herzmuskel feststellen.

Gewebe	Ausschläge/Gramm Frischgewicht
Schilddrüse	167
Gehirn	27
Leber	747
Skelettmuskel	550
Niere	785
Herz	1164

Tab. 10: Organwerte beim Menschen nach DOHERTY und Mitarbeitern (1967)

1967 konnten DOHERTY und Mitarbeiter außerdem an 2 Patienten, die während einer Versuchsreihe mit ^3H - Digoxin starben, autopsisch Organwerte finden. Die Werte von Patient A wurden etwa 35 Stunden nach Applikation von $1,0 \text{ mg } ^3\text{H}$ - Digoxin i.v. gemessen, nachdem er an den Folgen einer Aortographie gestorben war. Patient B starb nach Erhalt von ebenfalls $1,0 \text{ mg } ^3\text{H}$ - Digoxin i.v. nach 15 Tagen an einem Herzinfarkt. Auch die hier erhaltenen Ergebnisse (s. Tab. 11) weisen auf eine Anreicherung des Glykosids in Herz und Leber hin.

Gewebe	Pat. A in ng/g	Pat. B in ng/g
Nebenniere	17	0,8
Blase	3	0,4
Gehirn	1	0,8
Kolon	20	2,7
Zwerchfell	19	3,2
Herz	92	9,8
Leber	33	7,2
Lunge	8	1,4
Pankreas	17	2,7
Skelettmuskel	13	1,7
Dünndarm	30	1,6
Milz	2	-
Schilddrüse	6	0,9

Tab.11: Organwerte beim Menschen nach DOHERTY und Mitarbeitern (1967). Angaben in ng/g Frischgewicht.

2. Serumwerte beim Menschen

Umfangreiche Versuche mit radioaktiv - markiertem C^{14} - Digoxin im menschlichen Serum machte OKITA (1955). Herzkrankte

Patienten bekamen Einzeldosen von 0,5 mg oder 1,2 - 1,5 mg C¹⁴ - Digitoxin i.v.verabreicht. Durch häufige Blutentnahme konnte man den Verlauf des Glykosidserumspiegels darlegen. Ihre Ergebnisse sind in folgender Tabelle aufgeföhrt. Hier kann man deutlich den Verlauf des Serumspiegels in zwei verschieden schnellen Phasen feststellen (siehe auch unter "Verteilung der Herzglykoside", Tab. 2).

Zeit	Einzel dosis von 0,5 mg C ¹⁴ - Digitoxin		Einzel dosis von 1,2 - 1,5 mg C ¹⁴ - Digitoxin	
	unverändert. Digitoxin Gesamt - C ¹⁴		unverändert. Digitoxin Gesamt - C ¹⁴	
0 - 2	3,8 (3,5 - 4,2)	7,9 (6,8 - 8,6)	12,1 (10,8 - 12,9)	19,6 (16,8 - 21,2)
5	1,8 (1,5 - 2,0)	5,5 (4,6 - 6,0)	6,3 (5,8 - 7,2)	14,5 (13,8 - 15,7)
15	1,1 (0,9 - 1,2)	3,8 (3,3 - 4,0)	3,3 (3,0 - 3,5)	9,8 (9,5 - 10,1)
30 min	0,9 (0,8 - 1,2)	3,1 (2,7 - 3,5)	2,2 (1,9 - 2,4)	7,7 (6,9 - 8,2)
1 h	0,6 (0,4 - 0,8)	2,3 (2,2 - 2,8)	1,6 (1,4 - 1,7)	6,5 (6,2 - 6,9)
2	0,35 (0,2 - 0,5)	2,1 (1,8 - 2,2)	1,1 (0,8 - 1,3)	5,5 (5,2 - 5,8)
6	0,25 (0,1 - 0,3)	1,8 (1,5 - 1,9)	0,9 (0,7 - 1,1)	5,0 (4,7 - 5,6)
12	0,25 (0,1 - 0,3)	1,6 (1,3 - 1,8)	0,8 (0,5 - 0,9)	4,6 (4,2 - 5,1)
24	0,17 (0,1 - 0,2)	1,0 (0,8 - 1,1)	0,7 (0,5 - 0,9)	2,9 (2,4 - 3,3)
48	0,15 (0,1 - 0,2)	0,6 (0,5 - 0,7)	0,5 (0,3 - 0,6)	1,3 (0,9 - 1,6)
72	0,1 (0,1 - 0,1)	0,3 (0,2 - 0,5)	0,25 (0,1 - 0,3)	0,7 (0,4 - 0,9)
96	Spuren (- 0,1)	0,25 (0,1 - 0,5)	-	-

Tab. 12: Konzentration von C¹⁴ - Digitoxin im Blut Herzkranker. Angaben in µg %.

(Die Angaben in Klammern bezeichnen die Streuung)(OKITA und Mitarbeiter 1955)

1965 konnte LOWENSTEIN mit seiner empfindlichen Methode der Aufnahmehemmung von Rb^{86} in Erythrozyten durch Glykoside den Serumspiegel bei normaler Digitalisierung bestimmen. Bei Patienten, die auf 0,25 - 0,5 mg Digoxin/Tag eingestellt waren, fand er einen Serummittelwert von 0,05 ng Digoxin/ml Serum (Extremwerte von 0 - 19 ng/ml) und bei Patienten, die 0,1 g Digitalis folia/Tag erhielten, einen Mittelwert von 7,5 ng/ml (Extremwerte von 0 - 19 ng/ml). 7 % der Kontrollpersonen, die kein Digitalis erhielten, zeigten positive Ergebnisse von 0,9 - 10 ng/ml Äquivalentwert zu Digoxin. Es waren meistens Patienten mit metastasierenden Karzinomen, schweren Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts oder Herzfehlern. Nach SCOTT (1963) weisen Patienten mit metastasierenden Tumoren eine verminderte Aufnahme von Rb^{86} in die Erythrozyten auf. Auch pH - Verschiebung ins Saure gibt diesen Effekt (RAKER und Mitarbeiter 1950).

Für Digitoxin fanden LOWENSTEIN und CORILL 1966 mit der gleichen Methode Normalwerte von 10 - 50 ng Digitoxin/ml Serum.

LEACH und Mitarbeiter (1966) maßen den Plasmaspiegel von Herzglykosiden mittels radioaktiv - markiertem Digitoxin. Nach Gabe von 1 - 1,2 mg Digitoxin per os erhielten sie nach 30 - 60 Minuten Serumspitzenwerte von 60 - 130 ng Digitoxin/ml Serum.

OLIVER und Mitarbeiter (1967 und 1968) geben als Durchschnittswerte für Digitoxin 20 ng/ml bzw. 4 - 60 ng/ml an. Sie benutzen als quantitative Nachweismethode die Radioimmunbestimmung.

SHAPIRO (1968) bestimmte mittels Rb^{86} - Aufnahmehemmung durch Glykoside den Blutspiegel von 27 Patienten, die über längere Zeit 0,25 - 0,5 mg Digoxin bzw. 0,1 mg Digitoxin pro Tag erhielten. Für die 23 Patienten, die Digoxin nahmen, erhielt er einen Mittelwert von 16 ± 12 ng/ml, für die 4, die Digitoxin nahmen, von 44 ± 29 ng/ml.

Nach derselben Methode untersuchten WILSON und Mitarbeiter (1968) 9 herzgesunde Freiwillige, die 0,8 mg Digitoxin i.v. und nach 4 Stunden weitere 0,4 mg Digitoxin i.v. erhielten. 2 Stunden nach der letzten Injektion fanden sie einen mittleren Serumspiegel von 39 ng/ml, nach 24 Stunden von 30 ng/ml an Digitoxin.

BURNETT und CONKLIN (1968) wandten die Methode der Na - K - ATPase - Hemmung an. Als Beispiel für die Anwendungsweise dieser Methode führten sie den Plasmaspiegel von 3 Patienten an (8, 17 und 51 ng Digitoxin/ml Serum), allerdings ohne Angabe der applizierten Dosis. In einer weiteren Versuchsreihe mit 50 Personen (19 davon erhielten 0,1 mg Digitoxin/Tag, einer erhielt 0,1 g Digitalis folia/Tag, 10 erhielten 0,25 mg Digoxin/Tag jeweils über längere Zeit; 20 Kontrollpersonen, die kein Digitalispräparat erhielten) wurde ein mittlerer Digitoxinspiegel von 12 - 28 ng/ml festgestellt. Den Digoxinspiegel konnte man mit dieser Methode nicht erfassen, da er zu niedrig ist (nach LOWENSTEIN und CORILL 0,5 - 5 ng/ml), um eine ATPase-Hemmung zu erzielen. Bei den Kontrollpersonen wurde kein falsch positiver Glykosidspiegel gefunden. Dieser Digitoxinspiegel

stimmt mit den von LUKAS und PETERSEN (1966) gemessenen Werten von 10,4 - 37 ng Digitoxin/ml Serum recht gut Überein.

1968 untersuchten LAHRTZ und VAN ZWIETEN mit radioaktiv - markiertem Glykosid (^3H - Peruvosid, spezifische Aktivität: 85 μC pro 0,3 mg Peruvosid) 5 Leberkranke. 5 Minuten nach intravenöser Applikation von 0,3 mg Peruvosid erhielten sie einen Mittelwert von $8,61 \pm 1,37$ nC/ml Serum, was einem Spiegel von $30,35 \pm 4,83$ ng/ml entspricht.

Mit der Rb^{86} - Aufnahmehemmung in Erythrozyten ermittelten RITZMANN und Mitarbeiter (1969) folgende Ergebnisse bei Patienten, die keine Intoxikationszeichen aufwiesen:

30 Pat. mit Digoxin	: $2 \pm 0,3$ ng/ml Serum (Extr.: 0 - 5 ng/ml)
21 " " Digitoxin	: 19 ± 2 " " (" : 0 - 36 ")
16 " " Dig. folia:	36 ± 3 " " (" : 16 - 69 ")

3 von 10 Kontrollpersonen hatten Blutspiegel, die etwa 1 ng/ml Glykosid entsprechen.

Mit der gleichen Methode gewannen GRAHAME - SMITH und EVEREST (1969) Plasmaspiegel von 41 Patienten, die pro Tag 0,25 und mehr mg Digoxin über einen längeren Zeitraum erhielten. Als Mittelwert fanden sie 2,36 ng/ml Serum (Streuung von 0,8 - 4,5 ng/ml). Diese Patienten zeigten keine Intoxikationssymptome. Von 15 Kontrollpersonen, die kein Glykosid erhielten, zeigte nur eine einen positiven Befund (0,4 ng/ml entsprechend).

Mittels Radioimmunbestimmung fanden SMITH und Mitarbeiter

(1969) Digoxinplasmaspiegel von $1,1 \pm 0,3$ ng/ml (Streuung von 0,8 - 1,6) bei Patienten, die 0,25 mg Digoxin/Tag per os einnahmen, und $1,4 \pm 0,4$ ng/ml (Streuung von 0,9 - 2,4) bei Patienten, die 0,5 mg Digoxin/Tag per os einnahmen.

SMITH und HABER (1969) fanden für Digitoxin einen 10fach höheren Wert als für Digoxin bei Patienten, die auf 0,1 mg Digitoxin/Tag per os eingestellt waren, nämlich 4 - 30 ng/ml. 3 der Patienten, die 0,25 mg Digoxin/Tag per os erhielten, hatten ein Malabsorptionssyndrom; sie zeigten gegenüber dem Normalwert (s.o.) erheblich verminderte Serumspiegel (0,2, 0,3 und 0,5 ng/ml Serum gegenüber $1,4 \pm 0,4$ ng/ml Serum).

EVERED (1970) bestätigt die mit dieser Methode gefundenen Werte und gibt Normalwerte von 0,4 - 3,7 ng Digoxin pro ml Plasma an.

Ebenfalls mittels Radioimmunbestimmung untersuchten BENTLEY und Mitarbeiter (1970) 164 Patienten, die keinerlei Intoxikationssymptome aufwiesen. Ihre Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefaßt.

Digitoxin	Zahl d. Pat.	Plasmaspiegel in ng/ml	Mittelwert in ng/ml
0,05 mg/die	10	2 - 22	13
0,1 "	115	2 - 50	22
0,15 "	17	10 - 45	30
0,2 "	4	43 - 50	47
Dig. folia			
100 mg/die	18	5 - 35	17

Tab.13: Plasmaspiegel nach unterschiedlicher Glykosidmedikation (nach BENTLEY und Mitarbeitern 1970)

Von 32 Kontrollpersonen wiesen 30 negative Ergebnisse auf, einer hatte einen 2 ng Digitoxin/ml entsprechenden Plasmaspiegel, einer einen 8 ng Digitoxin/ml entsprechenden. Letzterer hatte 6 Tage vor der Einweisung ins Krankenhaus ein Digitalispräparat erhalten.

Die Autoren beobachteten außerdem noch, daß nach dem Absetzen von Digitoxin die mittlere Konzentrationsabnahme im Blut bei 3,2 ng/ml/Tag (Streuung von 1 - 5,8) liegt. Die höheren Werte erhält man allgemein bei höheren Ausgangswerten des Digitoxinspiegels (FRIEDMAN und Mitarbeiter 1951). Diese Werte stimmen mit den von OKITA und Mitarbeitern (1955) gemessenen Halbwertszeiten Überein.

3. Glykosidmengen in menschlichen Exkrementen

1965 stellten DOHERTY und Mitarbeiter an 10 Patienten die Urin- und Stuhlausscheidung nach einmaliger Applikation von 1,0 mg ^3H - Digoxin (entspricht einer Radioaktivität von 53,2 μC) intramuskulär fest. Sie untersuchten die Exkremente am 1., 3., 5. und 7. Tag und erhielten folgende Ergebnisse:

Ausscheidung	in % der verabreichten Dosis				Plasma-Clearance in ml/min
	am 1.	3.	5.	7.Tag	
im Urin	23.77	40.73	49.36	54.17	104,4
im Stuhl	0.41	4.02	7.41	9.33	

(Es sind jeweils Mittelwerte der kumulativ ausgeschiedenen Menge von Glykosiden im Urin und Stuhl)

Nach LEACH und Mitarbeitern (1966) scheiden Patienten, die auf 0,1 mg Digitoxin/Tag eingestellt sind, durchschnittlich 16 μg (Streuung von 6 - 30 μg) im Urin und 14 μg (Streuung von 9 - 19 μg) in den Fäzes pro Tag aus. Sie stellten außerdem fest, daß die renale Ausscheidung direkt von der Höhe der Plasmakonzentration abhängt: pro 1 μg Digitoxin/ml Serum werden 9 μg täglich ausgeschieden.

1967 untersuchten DOHERTY und Mitarbeiter die Ausscheidung von Glykosiden bei anephrischen Patienten mittels ^3H - Digoxin (Dosen von 0,5 - 1,0 mg i.v.). Sie maßen die ausgeschiedene Menge im Stuhl und im Dialysat. Die Ergebnisse werden mit denen von Herzkranken (unter A in Tab. 14) und Nierenkranken (unter B in Tab. 14) verglichen und im folgenden dargestellt.

	Kumulative Stuhlausscheidg. bis z.				Urin-	Dialysat-	Gesamt-
	1.	3.	5.	7. Tag			
	5,25	18,59	26,63	32,56	-	1,75	34,41
A	-	8,7	9,7	11,8	80,0	-	91,8
B	-	6,89	13,40	16,54	23,30	-	39,84

Tab. 14: Mittelwert der kumulativen Stuhlausscheidung von Glykosiden in % der gesamt verabreichten Dosis bei anephrischen Patienten im Vergleich mit herz- (A) und nierenkranken (B) Patienten (DOHERTY und Mitarbeiter 1967)

Hieraus ist ersichtlich, daß bei nierenkranken oder -losen Patienten während des gleichen Zeitraums nur etwa die Hälfte

der Menge ausgeschieden wird, die Gesunde ausscheiden. Wird diese Tatsache bei der Dosierung nicht berücksichtigt, muß es unweigerlich zu Kumulation und damit zu Vergiftungserscheinungen kommen.

Die Urinausscheidung von ^3H - Peruvosid wurde 1968 von LAHRTZ und VAN ZWIETEN bei Leber- und Nierenkranken und bei Kontrollpersonen gemessen. Ihre Angaben über die Gesamtausscheidung nach 3, 6, 9, 24, 36 und 48 Stunden sind in Tabelle 15 aufgeführt. Die Patienten und die Kontrollpersonen erhielten 0,3 mg ^3H - Peruvosid i.v. mit einer Gesamtradioaktivität von 85 μC .

Zeit	Leberkranke		Nierenkranke		Kontrollpersonen	
	(μC)	(μg)	(μC)	(μg)	(μC)	(μg)
3 h	25,5	90	3	10,5	17	60
6	33	116	3,5	12,5	23	81
9	43	151	6	21	29,5	104
24	50,5	178	7	24,5	31,5	111
36	55	194	8,5	30	34	120
48	57	201	9,5	33,5	37	130

Tab. 15: Kumulative Ausscheidung von Peruvosid im Urin von Leber- und Nierenkranken und von Kontrollpersonen nach LAHRTZ und VAN ZWIETEN (1968)

Während beim Gesunden nach 48 Stunden bereits 43,5 % einer einmaligen Dosis ausgeschieden sind, hat der niereninsuffiziente Patient erst 11 % ausgeschieden. Die erstaunlich hohe Urinausscheidung bei Leberkranken (67 % nach 48 Stunden) läßt sich durch eine Verschlechterung oder den Wegfall des entero - hepatischen Kreislauf der Glykoside erklären. Dadurch bleibt

die Glykosidkonzentration im Blut erhöht, was zu einer vermehrten Ausscheidung führt (s.o.). Man sieht auch an diesem Beispiel wieder, daß allgemeine Dosierungsvorschriften nur bei Patienten, die weder an Leber- noch an Nierenerkrankungen leiden, angewandt werden dürfen, wenn optimale Blutspiegel erreicht werden sollen.

DOHERTY und Mitarbeiter, die sich hauptsächlich mit dem Verhalten des Glykosidspiegels befassen, führten 1968 Versuche mit 4 Patienten durch, bei denen eine Nierentransplantation stattgefunden hatte. Nach einer einmaligen Applikation von 1,0 mg ³H - Digoxin maßen sie zu verschiedenen Zeitpunkten die in Stuhl und Urin ausgeschiedene Menge an Glykosid in % der verabreichten Dosis. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Ausscheidung im Urin bis zum	nach Nierentransplant.	bei anephrischen Pat.	bei Herzkranken
1. Tag	19,34	-	38,1
3. Tag	31,73	-	62,2
5. Tag	38,25	-	70,0
7. Tag	42,39	-	80,0
Stuhl bis zum			
1. Tag	3,40	3,78	-
3. Tag	14,01	18,19	8,7
5. Tag	17,88	26,30	9,7
7. Tag	20,65	31,61	11,8
Gesamtausscheidg.	63,04	31,61	91,8

Tab. 16: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in Urin und Stuhl (Mittelwerte) in % der verabreichten Dosis nach DOHERTY und Mitarbeitern (1968)

4. Organ- und Serumwerte bei Tieren

Da sich in der Literatur nur wenig über die Verteilung der Glykoside beim Menschen findet, habe ich auch auf einige tierexperimentelle Versuche zurückgegriffen.

MARCUS und Mitarbeiter (1966) maßen die Verteilung der Glykoside beim Hund nach Applikation von 0,08 mg ^3H - Digoxin/kg Körpergewicht i.v.. 18 Stunden nach Erhalt der Dosis, die einer Radioaktivität von 5 μC entspricht, wurde die Radioaktivität in den einzelnen Organen gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 zusammengefaßt.

	$\mu\text{C}/100\text{ g bzw. ml}$	$\gamma\%$ Äquivalent
Blut	0,31	4,96
Herz	1,01	16,18
Skelettmuskel	0,21	3,36
Aorta	0,27	4,32
Niere	7,15	114,4
Harn	3,41	54,46
Leber	0,81	12,95
Galle	27,70	443
Kolon	2,90	46,4

Tab. 17: Organverteilung beim Hund (MARCUS und Mitarbeiter)

$\gamma\%$ Äquivalent bedeutet, daß die Gesamtradioaktivität (=Digoxin + Metaboliten) auf die entsprechende Digoxinmenge umgerechnet wurde.

Auch hier werden im Wesentlichen die Ergebnisse beim Menschen bestätigt: Es kommt zu einer Anreicherung in Resorptions- und

Ausscheidungsorganen und zu einer relativen Konzentrations-
erhöhung im Herzmuskel gegenüber dem Skelettmuskel.

Die Verteilung in Organen und im Blut und deren zeitliche Än-
derung nach einer i.v. Injektion von 0,03 mg ^3H - Peruvosid
pro kg Körpergewicht (entspricht einer Radioaktivität von
10,8 μC) in 450 - 750 g schwere, weibliche Meerschweinchen
wurde von LÜLLMANN und SCHAUM (1968) gemessen. Zur Messung be-
nutzten sie wie die meisten Autoren einen Tricarb - Flußigkeits-
scintillationszähler (Mod. 3002, Packard). Ihre Ergebnisse sind
untenstehend zusammengefaßt.

Organe	Zeit nach Injektion			
	15 min	60 min	180 min	360 min
Lunge	44,5 $\pm$ 8,35	25 $\pm$ 5,56	—	—
Herzvorhof	47,3 $\pm$ 8,35	27,8 $\pm$ 8,35	—	—
Herzspitze	61,3 $\pm$ 8,35	30,6 $\pm$ 13,9	—	—
Leber	116,8 $\pm$ 19,45	136,2 $\pm$ 36,2	19,45 $\pm$ 2,78	16,7 $\pm$ 8,35
Niere	164,1 $\pm$ 19,45	105,6 $\pm$ 25	50,1 $\pm$ 11,1	30,6 $\pm$ 5,56
Nebenniere	125 $\pm$ 25	30,6 $\pm$ 5,56	19,45 $\pm$ 5,56	30,6 $\pm$ 8,35
Duodenum	125 $\pm$ 16,7	83,3 $\pm$ 13,9	22,2 $\pm$ 5,56	11,1 $\pm$ 2,22
Dickdarm	44,5 $\pm$ 8,35	25 $\pm$ 2,78	58,4 $\pm$ 13,9	22,2 $\pm$ 8,35
Darminhalt (ob.Kolon)	30,6 $\pm$ 2,78	214 $\pm$ 44,5	545 $\pm$ 64	472 $\pm$ 41,7
Urin	1057 $\pm$ 41,7	668 $\pm$ 83,3	501 $\pm$ 100	306 $\pm$ 100
Galle	264 $\pm$ 61,3	612 $\pm$ 41,7	334 $\pm$ 38,9	528 $\pm$ 105,7
Serum	50,1 $\pm$ 5,56	30,6 $\pm$ 2,78	16,7 $\pm$ 2,78	8,35 $\pm$ 3,06

Tab. 18: Konzentration des ^3H - Peruvosids in Organen und Aus-
scheidungsprodukten beim Meerschweinchen (Mittelwert $\pm$
mittlerer Fehler in ng/g Frischgewicht bzw. ng/ml) nach
LÜLLMANN und SCHAUM (1968)

Auffallend bei diesen Versuchen ist der verzögerte Anstieg der
Konzentration in Leber und Galle.

F. KONZENTRATION VON HERZGLYKOSIDEN IN ORGANEN UND KÖRPER-
FLÜSSIGKEITEN BEI SCHLEICHENDER INTOXIKATION UND MASSIVER
VERGIFTUNG

1. bei schleichender Intoxikation

Die Häufigkeit von Intoxikationen wird mit 6 - 15 % der digitalisierten Patienten angegeben (SODEMANN 1965).

Als erste untersuchten FRIEDMAN und Mitarbeiter (1952) die Konzentration von Herzglykosiden im Urin von 4 Patienten, die Symptome einer Überdigitalisierung zeigten. Die Glykosidmenge wurde dabei mit einer biologischen Nachweismethode (isoliertes, embryonales Entenherz nach FRIEDMAN und BINE 1947) bestimmt. Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

Alter	Digitoxin pro Tag	Behandlungs- dauer in Mon.	Urinmen- ge/Tag	Glykosid- menge/Tag	Konzentr. g %
1 50 J.	0,15	4	2000ml	89 µg	4,45
2 69 J.	0,4	1	1800 "	120 "	6,66
3 40 J.	0,2	12	1400 "	70 "	5,0
4 58 J.	0,6	1	2630 "	115 "	4,37
Mittel	0,34	5	1956 "	99 "	5,06

Tab. 19: Ausscheidung von Digitoxin im menschlichen Urin bei schleichender Digitalisintoxikation (FRIEDMAN und Mitarbeiter 1952)

Mit der wesentlich genaueren Methode der Rb ⁸⁶ - Aufnahmehemmung in Erythrozyten durch Glykoside konnte LOWENSTEIN (1965)

auch die Serumkonzentration von Patienten, die Digitalisintoxikationssymptome aufwiesen, bestimmen. Er fand für Digoxin Mittelwerte von 6 ng/ml Serum mit einer Streuung von 0 - 12 ng/ml Serum.

SMITH und Mitarbeiter (1969) bestimmten mit der Radioimmunemethode den Serumspiegel von 18 Patienten, die zwischen 0,25 mg Digoxin per os und 1,5 mg Digoxin i.v. täglich über längere Zeit erhielten und die Intoxikationssymptome zeigten. Als Kriterien für eine Intoxikation galten

- a) supraventrikuläre Tachykardie mit Block (12 Pat.)
 - b) häufige oder multifokale Extrasystolen, ventrikulärer Bigeminus oder ventrikuläre Tachykardie (7 Pat.)
 - c) Vorhofflimmern mit Kammerfrequenz unter 50/min und ventrikuläre Extrasystolen (3 Pat.)
 - d) Sinusrhythmus mit AV - Block 2. oder 3. Grades (2 Pat.).
- Bei dieser Untersuchung fanden die Autoren Mittelwerte von $3,3 \pm 1,5$ ng Digoxin/ml Serum mit einer Streuung von 2,1 - 8,7 ng/ml.

GRAHAME - SMITH und Mitarbeiter (1969) untersuchten mit der Methode der Rb^{86} - Aufnahmehemmung die Serumkonzentration von 9 Patienten, die 0,25 oder mehr mg Digoxin/Tag erhielten und toxische Symptome aufwiesen. Sie fanden Werte von 4,0 - 8 ng Digoxin/ml Serum. Sie schlugen auf Grund ihrer Beobachtungen vor, die Höhe des Plasmaspiegels zur Diagnosestellung einer Digoxinintoxikation zu verwenden, und zwar folgendermaßen:

Digoxinkonz. bis 4 ng/ml	: geringe Wahrscheinlichkeit einer Digoxinintoxikation
" 4 - 5 ng/ml	: drohende Intoxikation
" Über 5 ng/ml	: gesicherte Diagnose der Digoxinintoxikation

Mit der gleichen Untersuchungsmethode fanden RITZMANN und Mitarbeiter (1969) folgende Serumkonzentrationen bei Patienten mit Intoxikationszeichen:

11 Pat. auf Digoxin : 14 ± 4 ng/ml Serum (Streuung 3 - 44, davon 7 Über 5 ng/ml)

1 Pat. auf Digitoxin : 38 - 51 ng/ml Serum

4 Pat. auf Dig. folia: 87 ± 11 ng/ml Serum (Streuung 53 - 167)

1970 bestimmten BENTLEY und Mitarbeiter bei 21 Patienten, die unterschiedliche Mengen Digitoxin oder Digitalis folia erhielten und im EKG typische Zeichen einer Glykosidüberdosierung zeigten, mit der Radioimmunmethode den Blutspiegel. Alle Patienten hatten eine normale Nierenfunktion (Harnstoff unter 20 mg/100 ml, Kreatinin - Clearance Über 70 ml/min). Tabelle 20 erhält die Ergebnisse.

Glykosid, Menge	Anzahl d. Pat.	Konzentration in ng/ml	Mittelwert in ng/ml
Digitoxin 0,1 mg/die	7	42 - 62	56
" 0,15 "	4	58 - 72	63
" 0,2 "	8	53 - 75	61
Dig. folia 100 "	2	41 - 62	52

Tab. 20: Plasmaspiegel von Glykosiden bei Intoxikation nach BENTLEY und Mitarbeitern (1970)

Da keine Konzentrationsangaben im Herzgewebe bei intoxikierten Menschen bekannt sind, möchte ich einen Tierversuch von PERKINS und Mitarbeitern (1968) erwähnen. 4 narkotisierte Hunde erhielten $0,15 \text{ mg } ^3\text{H} - \text{Digoxin/kg Körpergewicht}$ intravenös infundiert. Auf den Menschen umgerechnet entspricht diese Menge etwa der 30fachen therapeutischen Dosis. Nach dem Auftreten von Arrhythmien wurden die Tiere getötet. Es fanden sich Digoxinkonzentrationen von 0,34, 0,50, 0,53 und $0,79 \mu\text{g Digoxin pro g Frischgewicht}$ (entspricht 34, 50, 53 und 79 %). Die Konzentration im Herzmuskel betrug das 12 - 26 fache der Serumkonzentration.

2. bei massiver Intoxikation, also bei schwerer Vergiftung

Über akute Vergiftungsfälle wird in der Literatur nicht häufig berichtet. Meistens tritt eine Vergiftung mit Glykosiden durch Verwechslung des Medikaments ein. Auch über Kinder, die unvorsichtig liegengelassene Tabletten in großen Mengen verschluckten, wird berichtet. Suicid und sehr selten auch Giftmord gehören ebenfalls zu den Ursachen einer massiven Vergiftung mit Herzglykosiden. In nachstehender Tabelle sind die Fälle mit letalem Ausgang zusammengefaßt.

Im Gegensatz zu den manchmal niederen Dosen, die zu einer Vergiftung führen, wird auch von Dosen bis zu 50 mg Digitoxin berichtet, die zu keinem letalem Ausgang führten (LENEGRE und BACH 1942, BICKEL und Mitarbeiter 1951). Die Mortalität einer

akuten Vergiftung beträgt nach BERGY und Mitarbeitern (1957)
25 % (2 von 8 Patienten starben) und nach DUVOIR und Mitarbei-
tern (1938) 28 % (10 von 35 Patienten starben).

Autoren	Medikament	Dosis	Alter d. Pat.
ALBEAUX - FERNET	Digitoxin	20 mg	32 J.
MAC GUIRE u.a.	Digitoxin	10 "	31 J.
TEITELBAUM	Digitoxin	1,2 "	13 Mon.
HERR u.a.	Digitoxin	4 "	46 J.
BERGY u.a.	Digitoxin	7,5 "	61 J.
VAN CAUWENBERGE u.a.	Digitoxin	15 "	71 J.
	"	5 - 6 "	73 J.
	Digitoxin	10 "	63 J.
	"	5 "	61 J.
	"	10 "	60 J.
	"	10 "	82 J.
	"	3 "	78 J.
	"	4 "	68 J.
POTTER u.a.	" + Procainamidol	unbekannt	53 J.
	"	7,5 "	65 J.
LEEKES	Digoxin +	15 "	59 J.
	Dig. folia	800 "	
LUKKARI u.a.	Digitoxin	gr. Menge	-
	unbekannt	unbekannt	5 J.
	Lanatosid C	unbekannt	-
	+ Alkohol	unbekannt	-
	Lanatosid C	unbekannt	1,5 J.
	"	5 mg	3 J.
	"	62,5 "	-
	unbekannt	unbekannt	-
+ Barbiturat	unbekannt	unbekannt	-
	Lanatosid C	gr. Menge	2 J.
	"	20 - 22,5 mg	-
KISSER	Lanatosid C	10 - 15 mg	3,5 J.

Tab. 21: Vergiftungsfälle mit letalem Ausgang

FISCHER fand 1962 in der Leber eines an den Folgen einer Digitoxinvergiftung (8 mg) verstorbenen Patienten eine Digitoxinkonzentration von etwa 100 $\mu\text{g/g}$ (dünnschichtchromatographisch abgeschätzt).

1965 berichteten LUKKARI und ALHA über 9 Todesfälle auf Grund einer Digitalisvergiftung. Bei der Autopsie konnten spektrophotometrisch folgende Werte gefunden werden:

Fall 1: in 20 ml Urin befanden sich 26 μg Digoxin (entspricht 130 $\mu\text{g/g}$), während in Leber und Niere kein Glykosid nachgewiesen werden konnte.

Fall 2: 10 ml Mageninhalt enthielten 160 μg Lanatosid C (entspricht 1,6 mg%). Andere Organe wurden nicht untersucht.

Fall 3: 180 ml Darminhalt enthielten 48 μg Digoxin (entspricht 26,6 $\mu\text{g/g}$). In der Leber konnte dünnschichtchromatographisch Digoxin nachgewiesen werden, Angaben über die Menge fehlen jedoch.

In 5 weiteren Fällen wurde in der Leber (bei einem Fall auch in der Niere) dünnschichtchromatographisch Digoxin nachgewiesen, quantitative Angaben wurden jedoch auch hier nicht gemacht.

In einem Fall (der Tote hat wahrscheinlich 20 - 22,5 mg Lanatosid C zu sich genommen) wurde weder im Mageninhalt noch in Leber und Niere ein Glykosid gefunden.

KISSER (1969) berichtet über einen Todesfall nach einer Digitalisvergiftung. Ein 3,5 - jähriger Knabe hat versehentlich 10 - 15 mg Lanatosid C eingenommen. Autoptisch wurde der Darminhalt (36 g) und die Leber (460 g) mittels Dünnschichtchromatographie untersucht; im Darminhalt wurde kein Glykosid gefunden. In der Leber wurde eine Digoxinkonzentration von 80 - 120 $\mu\%$ (abgeschätzt nach der Farbintensität) gefunden.

KOVATIS (1969) untersuchte ebenfalls dünn-schichtchromatographisch den Urin eines 2 - jährigen Knaben, der eine akute Digoxinvergiftung (Gesamtmenge 1,5 mg Digoxin als Saft) überlebte. Er fand im Urin (18 Stunden - Sammelurin, ca 100 ml) eine Konzentration von 0,25 mg% Digoxin.

Dazu im Gegensatz steht die Behauptung von BAUER und WEISSENBACHER (1969), der Digitalisnachweis im Urin von Patienten, die eine Digitalisvergiftung überleben, gelinge im allgemeinen nicht.

G. DISKUSSION

Zu Beginn dieser Arbeit wird kurz die Geschichte und die Einteilung der Digitalisglykoside gestreift. Im Anschluß daran wird über die Struktur, deren Grundgerüst das Cyclopentanoperhydrophenantren ist, und über die von ihr abhängigen Wirkungsweise berichtet. Digitalisglykoside greifen hauptsächlich an der Zellmembran an, und zwar im Sinne einer Hemmung der Na - K - Pumpe und einer Erhöhung des intrazellulären Kalziums.

Für die therapeutische Dosierung der Glykoside sind die Resorptionsquote, die von 0 - 15 % für Strophantin bis 90 - 100 % für Digitoxin schwankt, die Geschwindigkeit des Wirkungseintrittes und die Wirkungsdauer, die von der Größe der Abbau- und Eliminationsgeschwindigkeit und der Kumulation abhängt, wichtig. Aus diesen Größen ergibt sich eine mittlere Erhaltungsdosis zwischen 0,15 mg für Digitoxin und 3 - 6 mg für Convallatoxin.

Das Verhalten des Glykosids im Organismus wird an Hand eines Schemas dargestellt. Das Absinken des Glykosidspiegels im Blut verläuft in 2 Phasen, einer schnellen Phase der Verteilung in die einzelnen Gewebe und einer langsamen des Abbaus und der Elimination. Der Metabolismus der Herzglykoside ist durch WRIGHT (1960) und andere Autoren aufgeklärt. Der Abbau findet zum größten Teil in der Leber statt, und zwar als Hydrolyse der Zuckerkomponenten, was zur Bildung von Bis- und Monoglykosiden und Aglukonen führt. Durch Epimerisierung werden diese pharmakologisch noch wirksamen Abbauprodukte unwirksam gemacht (REPKE 1958) und nach Konjugation an Glukuronsäure ausgeschieden.

Die Ausscheidung der Glykoside erfolgt zu 70 - 80 % durch die Nieren (DOHERTY und Mitarbeiter 1961) und zwar zum Teil als unverändertes Glykosid, zum Teil als Metabolit. Störungen der Nierenfunktionen wirken sich also auch auf die Glykosidelimination aus, indem sie eine Kumulierung unterstützen.

Ebenfalls wirken sich Störungen der Leberfunktion im Sinne einer Kumulierung aus, da ein erheblicher Teil des Glykosids durch die Galle ausgeschieden wird, zum Teil jedoch wieder über den enterohepatischen Kreislauf in die Blutbahn gelangt.

In einem weiteren Kapitel wird die Intoxikation mit Herzglykosiden dargestellt. Diuretische Therapie, Hypothyreose, schon bestehende Rhythmus- und Überleitungsstörungen, schwere Hypoxie, chronische Niereninsuffizienz und gleichzeitige Behandlung mit bestimmten Medikamenten begünstigen eine Intoxikation.

Die Symptome der iatrogenen Digitalisintoxikation sind gastro-intestinaler Natur (Anorexie, Nausea und Erbrechen), neurologischer Natur (Stimmungsänderungen, die sich bis zur Bewußtseinsstrübung verschlimmern können, und Augensymptome) und kardialer Natur (schwere Rhythmusstörungen, Tachy- oder Bradykardie, manchmal auch Kammerflimmern).

Die massive Digitalisvergiftung zeigt die gleichen Symptome nur in noch stärkeren Ausmaß, wobei die Trias Erbrechen, Augensymptomatik (meist Xanthopie) und bradykarde Rhythmusstörung die Diagnose erleichtern.

Die Behandlung beginnt mit Absetzen des Glykosids, während bei

der massiven Vergiftung Magenspülung oder Emetika indiziert sind. Als parasympatikolytische Medikamente kommen das Atropin und das Diphenylhydantoin zur Anwendung. Procainamid oder β - Rezeptorenblocker wirken negativ inotrop auf das Herz und sollten deshalb bei Herzinsuffizienz nur vorsichtig angewendet werden (KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967). Kalium soll nur bei nachgewiesenen Mangel substituiert werden, da es myokard-depressiv wirkt (HUMPHREYS 1967).

Sodann wird über biologische, chemische, chromatographische und radioaktive Nachweismethoden berichtet. Biologische Nachweismethoden werden mittels eines Papillarmuskelpräparates oder embryonaler Kücken- oder Entenherzen durchgeführt. Ihre Ergebnisse werden jedoch von vielen anderen Medikamenten verfälscht, so daß sie heute nur mehr selten angewandt werden. Chemische Methoden eignen sich weniger zum quantitativen Nachweis von Herzglykosiden, da ihre Nachweisgrenzen in der Größenordnung von 10 μ g und damit über dem Blut- und Gewebespiegel liegen. Die Dünnschichtchromatographie eignet sich sehr gut zur Identifizierung eines Glykosids und bei spektrophotometrischer Auswertung auch zum quantitativen Nachweis. Allerdings ist die Empfindlichkeit (40 - 200 μ % nach VLASENKO 1968, 100 μ % nach REPKE 1957 und 20 μ % nach SOANINI 1964) wesentlich geringer als bei der Methode der Rb^{86} - Aufnahmehemmung in Erythrozyten durch Glykoside (Nachweisgrenze unter 1,0 ng Glykosid/ml Serum nach LOWENSTEIN und CORILL 1966) oder beim Radioimmunonachweis, der auf einer Antigen - Antikörperreaktion beruht (nach SHAPIRO 1969 Nachweis von 1 - 2 ng Glykosid pro ml Serum möglich). Bei letztgenannter Methode kann auf die lang-

wierige Extraktion des Glykosids aus dem Serum oder aus Organen verzichtet werden. In einer Modifikation nach SMITH und HABER (1969) kann diese Untersuchung innerhalb nur einer Stunde durchgeführt werden.

In einem weiteren Kapitel sind Organ- und Serumkonzentrationen angegeben. OKITA (1957) berichtet von einer Anreicherung in Leber, Gallenblase und deren Inhalt, Intestinum und Nieren gegenüber dem Herzmuskel. Auch diaplazentare Transportwege für Digitoxin sind vorhanden, wie ebenfalls OKITA berichtet. Beim Feten kommt es allerdings zu einer vermehrten Anreicherung im Herzgewebe. Diese Anreicherung am Herzen stellt auch DOHERTY und Mitarbeiter (1967) mit radioaktiv markiertem Digoxin beim Erwachsenen fest.

OKITA und Mitarbeiter machten 1955 umfangreiche Versuche mit C^{14} -Digitoxin, um den Serumglykosidspiegel zu bestimmen. Dabei fanden sie nach Einzeldosen von 0,5 bzw. 1,2 - 1,5 mg Digitoxin Mittelwerte von 1,6 bzw. 4,6 $\mu\%$ nach 12 Stunden. LOWENSTEIN und CORILL (1966) fanden mit der von ihnen entwickelten Methode 0,05 ng Digoxin/ml Serum bzw. 10 - 50 ng Digitoxin/ml Serum bei normal digitalisierten Patienten. Die neuesten Ergebnisse stammen von BENTLEY und Mitarbeitern (1970), die bei 115 Patienten, die längere Zeit 0,1 mg Digitoxin/die erhielten, einen mittleren Serumspiegel von 22 ng/ml Serum feststellten.

Die Organ- und Serumwerte am Tier sind in 2 Tabellen dargestellt; sie stimmen im Wesentlichen mit den beim Menschen gemessenen Werten Überein.

Die Ausscheidung in Urin und Stuhl hängt sehr von Nieren- und Leberfunktionsstörungen ab. Über Gesamtausscheidung nach einmalig verabreichten Dosen wird berichtet. Dabei ist zu beachten, daß bei Nierenfunktionsstörungen signifikant weniger, bei Leberfunktionsstörungen signifikant mehr an Glykosid im Urin ausgeschieden wird (LAHRTZ und VAN ZWIETEN 1968).

Vergiftungen mit tödlichem Ausgang durch Herzglykoside werden in der Literatur selten beschrieben. Bei nachgewiesener Vergiftung beträgt die Mortalität etwa 25 % (DUVOIR und Mitarbeiter 1938; BERGY und Mitarbeiter 1957). Die Serumwerte von Patienten, die Intoxikationssymptome zeigen, liegen höher als bei solchen, die ohne Symptome sind. BENTLEY und Mitarbeiter (1970) fanden bei 7 intoxikierten Patienten, die 0,1 mg Digitoxin/die über längere Zeit nahmen, einen Mittelwert von 63 ng Digitoxin/ml Serum (Normalwert: 22 ng/ml nach BENTLEY und Mitarbeitern).

Am Schluß der Arbeit wurden autopsisch gefundene Gewebskonzentrationen nach Herzglykosidvergiftung aufgeführt. Aus den wenigen Fällen, die beschrieben wurden, kann außer einer Anreicherung in der Leber als stoffwechselaktivstes Organ keine allgemeine Feststellung getroffen werden. Es ist zu hoffen, daß die jetzt schon einfach durchzuführenden Bestimmungsmethoden (z.B. Radioimmunbestimmung mit einem Zeitaufwand von nur einer Stunde und einer genügenden Genauigkeit) in Zukunft als Routineuntersuchungen bei digitalisierten Patienten eingesetzt werden, um eine Intoxikation schon im Beginn zu erkennen. Auch die spektrophotometrischen Methoden könnten hierzu in Zukunft

in größerem Maße als bisher herangezogen werden.

H. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer kurzen Darstellung der Pharmakologie von Herzglykosiden wird ausführlich über die Intoxikation mit Digitalispräparaten berichtet. Im Anschluß an eine Schilderung der Symptomatik werden Behandlungsmöglichkeiten aufgezeigt. Sodann werden biologische, chemische, chromatographische und radioaktive Nachweismethoden, deren Zeitaufwand und deren Genauigkeit aufgeführt. Ein weiteres Kapitel befaßt sich mit den Organ- und Serumkonzentrationen beim Menschen nach therapeutischen Dosen von Herzglykosiden. Auch über die Gewebe- und Blutspiegel von Überdigitalisierten Patienten wird berichtet. Am Schluß der Arbeit werden die wenigen Todesfälle, über die in der Literatur berichtet wurde, zusammengefaßt. Es zeigt sich, daß es möglich sein mußte, unter Ausnutzung der genannten Nachweismethoden Überdosierungen frühzeitig zu erkennen und somit deren manchmal fatale Folgen zu vermeiden.

I. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABEL, R.M., R.J. LUCHI, G.W. PESKIN, H.L. CONN and L.D. MILLER
Metabolism of digoxin: Role of the liver in tritiated digoxin degradation.
J. Pharmacol. exp. Ther. 150, 463 (1965)
2. ALBEAUX - FERNET, M. et J.J. WELTI
Un cas mortel d'intoxication massive par la Digitaline.
Arch. Mal. Coeur 32, 606,610 (1939)
3. ANDERSON, R.C. and K.K. CHEN
The colorimetric assay of digitoxin by the modified Raymond method.
J. amer. pharm. Ass. sci. ed. 35, 353 (1946)
4. BACHMANN, K.
Herzglykoside.
Fortschr. Med. 85, 667 (1967)
5. BALJET, H. zit. von CERRI, O.
6. BARTOS, J.
Sur la colorimétrie du digitoxose.
Ann. Pharm. Franc. 21, 603 (1963)
7. BARTOS, J.
Note complémentaire sur la colorimétrie du digitoxose.
Ann. Pharm. Franc. 22, 223 (1964)

8. BATTERMAN, R.C. and J. GUTNER
Increasing congestive heart failure: a manifestation
of digitalis toxicity.
Circulation 6, 1052 (1952)
9. BAUER, R. und G. WEISSENBACHER
Kompletter atrio - ventrikulärer Block als Folge einer
Digitalisvergiftung bei einem Kleinkind.
Wien. klin. Wschr. 81, 116 (1969)
10. BELL, F.K.
Digitalis. X. The infrared absorption spectra of some
digitalis glycosides and aglycones.
J. amer. pharm. Ass. sci. ed. 49, 277 (1960)
11. BELLET, S.
Clinical disorders of the heart beat.
Lea and Febiger, Philadelphia (1963)
12. BENTLEY, M.D., G.H. BURNETT, R.C. CONKLIN and R.H. WAS-
SERBURGER
Clinical application of serum digitoxin levels. A sim-
plified plasma determination.
Circulation 41, 67 (1970)
13. BERGY, G.G., E.B. FERGUS and R.A. BRUCE
Acute massive digitoxin poisoning. Report of a case and
review of the literature.
Ann. intern. Med. 46, 964 (1957)

14. BETTE, L.
Die Behandlung mit Herzglykosiden.
Urologe 3, 317 (1964)
15. BETTINGER, J.C., B. SURAWICZ, J.W. BRYFOGLE, B.N. ANDERSON Jr. and S. BELLET
The effect of intravenous administration of potassium chloride on ectopic rhythms, ectopic beats and disturbances in A - V conduction.
Amer. J. Med. 21, 521 (1956)
16. BHATT, J.G., H. BRINDLE and A.D. MACDONALD
The chemical assay of digitalis.
J. Pharm. Pharmacol. 13, 283 (1961)
17. BICKEL, G., H. PLATTNER et H. EDELSTEIN
Intoxication digitalique massive terminée par la guérison.
Arch. Mal. Coeur 44, 61 (1951)
18. BLOOM, P.M., W.B. NELP and S.H. TUELL
Relationship of the excretion of tritiated digoxin to renal function.
Amer. J. med. Sci. 251, 133 (1966)
19. BLUMENFELD, S. and O. LOERVI
Digitalis and calcium.
J. Pharmacol. exp. Ther. 83, 96 (1945)
20. BRETSCHNEIDER, H.J., P. DOERING, W. EGER, G. HABERLAND, K. KOCHSIEK, H. MERCKER, F. SCHELER und G. SCHULZE

Arterielle Konzentration, arterio - venöse Differenz
im Koronarblut und Organverteilung von C ¹⁴ - markier-
tem Lanatosid C nach rascher intravenöser Injektion.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 244, 117 (1962)

21. BROCKELT, G. zit. von O. CERRI
22. BROWN, B.T. and S.E. WRIGHT
The cardioactive metabolites of digitalis glycosides.
J. biol. Chem. 220, 431 (1956)
23. BURNETT, G.H. and R.L. CONKLIN
The enzymatic assay of plasma digitoxin levels.
J. Lab. clin. Med. 71, 1040 (1968)
24. BURTON, R.B., A. ZAFFARONI and E.H. KEUTMAN
Paper chromatography of steroids. II. Corticosteroids
and related compounds.
J. biol. Chem. 188, 763 (1951)
25. VON CAPELLER, D., G.D. COPELAND and T.N. STERN
Digitalis intoxication: a clinical report on 148 cases.
Arch. intern. Med. 50, 869 (1959)
26. CATELL, M.K. and H. GOLD
The influence of digitalis glycosides on the force of
contraction of mammalian cardiac muscle.
J. Pharmacol. exp. Ther. 62, 116 (1938)
27. VAN CAUWENBERGE, H., A. DELEIXHE et M. MARGOULIES
Impregnation et intoxication digitaliques.
Acta clin. belg. 18, 426 (1963)

28. CERRI, O.
Sui metodi chimici di determinazione dei glucosidi cardioattivi del gruppo della digitale e dello strofanto.
Boll. Chim. Farm. 103, 613 (1964)
29. CERRI, O.
Sui metodi chimici di determinazione dei glucosidi cardioattivi del gruppo della digitale e dello strofanto.
Nota II.
Boll. Chim. Farm. 103, 877 (1964)
30. CINOTTI, G.A., G. SIMONE e S. MAGALINI zit. von O. CERRI
31. COHEN, B.M.
Medical progress: digitalis poisoning and its treatment.
New Engl. J. Med. 246, 225, 254 (1952)
32. CONN, H.L. Jr.
Effects of digitalis and hypoxia on potassium transfer and distribution in the dog heart.
Amer. J. Physiol. 184, 548 (1956)
33. COX, E., G. ROXBURG and S.E. WRIGHT
The metabolism of ouabain in the rat.
J. Pharm. Pharmacol. 11, 535 (1959)
34. COX, E. and S.E. WRIGHT
The biliary excretion of digitalis glycosides and aglycones in the rat.
J. Pharmacol. exp. Ther. 126, 117 (1959)

35. CRAIG, L.C., B. LOWN and S.A. LEVINE
Resistance and sensitivity to digitalis.
J. amer. med. Ass. 166, 2139 (1958)
36. CROUCH, R.B., G.R. HERMANN and M.R. HEJTMANCIK
Digitalisintoxication.
Texas St. J. Med. 52, 714 (1956)
37. DEYS, H.
Paper elctrophoresis of cardiac glycosides.
Pharm. Weekbl. 97, 805 (1962)
38. DOHERTY, J.E., W.H. PERKINS and G.K. MITCHELL
Tritiated digoxin studies in human subjects.
Arch. intern. Med. 108, 531 (1961)
39. DOHERTY, J.E. and W.H. PERKINS
Studies with tritiated digoxin in human subjects after
intravenous administration.
Amer. Heart J. 63, 528 (1962)
40. DOHERTY, J.E. and W.J. FLANIGAN
Digoxin turnover in anephric human subjects.
Clin. Res. Proc. 13, 78 (1965)
41. DOHERTY, J.E. and W.H. PERKINS
Studies following intramuscular tritiated digoxin in
human subjects.
Amer. J. Cardiol. 15, 170 (1965)
42. DOHERTY, J.E. and W.H. PERKINS

- Digoxin metabolism in hypo- and hyperthyroidism.
Ann. intern. Med. 64, 489 (1966)
43. DOHERTY, J.E., G.L. ACKERMAN and W.J. FLANIGAN
Dialysis of tritiated digoxin.
Circulation 34, Suppl. III, 89 (1966)
44. DOHERTY, J.E. and W.J. FLANIGAN
Tritiated digoxin in human subjects following renal
transplantation.
Clin. Res. Proc. 15, 25 (1967)
45. DOHERTY, J.E., W.J. FLANIGAN and G.L. ACKERMAN
Studies with tritiated digoxin in anephric human subjects.
Circulation 35, 298 (1967)
46. DOHERTY, J.E. and W.J. FLANIGAN
Tritiated digoxin excretion in human subjects following renal transplantation.
Amer. J. Cardiol. 21, 97 (1968)
47. DOHERTY, J.E.
The clinical pharmacology of digitalis glycosides: a review.
Amer. J. med. Sci. 255, 382 (1968)
48. DUTTA, S., B.H. MARKS and S.R. SMITH
Distribution and excretion of ouabain - ^3H and dihydro-
ouabain - ^3H in rat and sheep.
J. Pharmacol. exp. Ther. 142, 223 (1963)

49. DUVOIR, M., L. POLLET, H. DESOILLE et M. GAULTIER
Deux cas d'intoxication massive par la Digitaline.
Etude électrocardiographique.
Bull. Soc. med. Hop. Paris 54, 159 (1938)

50. EDENS, E.
Die Digitalis- und Strophanthinbehandlung: 12. Fort-
bildungslehrgang Nauheim.
Steinkopff - Verlag, Leipzig (1936)

51. ELIOT, R.S. and S.G. BLOUNT
Calcium, chelates and digitalis. A clinical study.
Amer. Heart J. 62, 7 (1961)

52. ELLENBOGEN, E., R. IYENGAR, H. STERN and R.E. OLSON
Characterization of myosin from normal dog heart.
J. biol. Chem. 235, 2642 (1960)

53. ENSELBERG, C.D., H.G. SIMMONS and A.A. MINTZ
The effect of potassium upon the heart, with special
reference to the possibility of treatment of toxic
arrhythmias due to digitalis.
Amer. Heart. J. 39, 713 (1950)

54. EVERED, D.C.
New ways with digoxin.
Lancet 1, 623 (1970)

55. EWY, G.A., F.J. MARCUS and G. KAPADIA
Digoxin metabolism in the elderly.
Circulation 39, 449 (1969)

56. FAUCONNET, L. et M. WALDESBÜHL
Analyse des cardenolides digitaliques par chromatographie
sur couche mince.
Pharm. Acta Helv. 38, 423 (1963)
57. FISCH, C.B., E.F. STEINMETZ, A.F. FASOLA and B.L. MARTZ
Effect of potassium and toxic doses of digitalis on
the myocardium.
Circulation Res. 7, 424 (1959)
58. FISCH, C.B., B.L. MARTZ and F.H. PRIEBE
Enhancement of potassium induced atrioventricular block
by toxic doses of digitalis drugs.
J. clin. Invest. 39, 1885 (1960)
59. FISHER, I.
A case of digitalis poisoning.
Acta med. leg. soc. 15, 85 (1962)
60. FLAXMAN, N.
Digitoxin poisoning: report of 30 cases.
Amer. J. Med. Sci. 216, 179 (1948)
61. FRAENKEL, A.
Zur Digitalistherapie. Über intravenöse Strophanthintherapie.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 23, 257 (1906)
62. FRIEDBERG, D.
Leserzuschrift
Brit. med. J. 1, 1611 (1965)

63. FRIEDMAN, M. and R. BINE Jr.
Employment to the embryonic duck heart for the detection
of minute amounts of a digitalis glycoside (Lanatoside C).
Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 71, 162 (1947)
64. FRIEDMAN, M. and R. BINE Jr.
A study of the rate of disappearance of a digitalis gly-
coside (Lanatoside C) from the blood of man.
J. clin. Invest. 28, 32 (1949)
65. FRIEDMAN, M., S.O. BYERS and R. BINE Jr.
Rate of disappearance of digitoxin from the blood of man
after its parenteral administration.
Fed. Proc. 10, 46 (1951)
66. FRIEDMAN, M., S.St. GEORGE, R. BINE Jr. and S.O. BYERS
The renal excretion of digitoxin in the acute and chronic
cardiac patient.
Circulation 6, 853 (1952)
67. FRIEND, D.G.
Current concepts in therapy. Cardiac glycosides.
New Engl. J. Med. 266, 402 (1962)
68. GELFAND, M.L.
Total blindness due to digitalis toxicity.
New Engl. J. Med. 254, 1181 (1956)
69. GILBERT, R. and R.P. CUDDY
Digitalis intoxication following conversion to sinus rhythm.
Circulation 32, 58 (1965)

70. GILLISSEN, J., R. HOTOVY und K. LINGNER
Resorption und Abbau herzwirksamer Glykoside. 4. Mitteilung: Abbau von Cardenolidglykosiden in tierischer Leber.
Arzneimittelforsch. 14, 335 (1964)
71. GILLMANN, H.F.
Die Therapie mit Herzglykosiden.
Dtsch. med. Wschr. 88, 10 (1963)
72. GILLMANN, H.F.
Behandlung der Digitalisintoxikation.
Dtsch. med. Wschr. 92, 1031 (1967)
73. GISVOLD, O. and S.E. WRIGHT
Enzymatic decomposition of digitalis glycosides.
J. amer. pharm. Ass. Sci. ed. 46, 535 (1957)
74. GIUFFRA, L.J. and H.L. TSENG
Some clinical aspects of digitalis intoxication.
New York J. Med. 52, 581 (1952)
75. GLYNN, I.M.
The action of cardiac glycosides on sodium and potassium movements in human red cells.
J. Physiol. London 136, 148 (1957)
76. GONZALES, L.F. and E.C. LAYNE
Studies on tritium - labelled digoxin: tissue, blood and urine determinations.
J. clin. Invest. 39, 1578 (1960)

77. GOODMAN, L. and A. GILMAN
Pharmacological basis of therapeutics.
Macmillan, New York 1965
78. GRAHAME - SMITH, D.G. and M.S. EVEREST
Measurement of digoxin in plasma and its use in diagnosis
of digoxin intoxication.
Brit. med. J. 1, 826 (1969)
79. GREENSPAN, K., T.J. LORD, E.F. STEINMETZ and C. FISCH
Countershock, xylocaine and quinidine in the treatment
of digitalis toxicity.
J. Indiana med. Ass. 59, 148 (1966)
80. GRIFFIN, C.L. and S.H. BURSTEIN
Metabolism of cardiac glycosides. I. Metabolism of digi-
toxin - 7 T by normal rabbits and rabbits with heart failure.
Biochem. Pharmacol. 16, 447 (1967)
81. GRIMMER, G., W. KÜSSNER und K. LINGNER
Resorption und Abbau herzwirksamer Glykoside. 1. Mitteilung:
Isolierung, Identifizierung und quantitative Bestimmung
kleinster Mengen von Cardenolidglykosiden aus tierischen
Materialien.
Arzneimittelforsch. 10, 18 (1960)
82. GUBNER, R.S. and H. KALLMAN
Treatment of digitalis toxicity by chelation of serum calcium.
Amer. J. med. Sci. 234, 136 (1957)

83. HARRISON, C.E.Jr., R.O. BRANDENBURG, P.A. ONGLEY, A.L.
ORVIS and C.A. OWEN
The distribution and excretion of tritiated substances in
experimental animals following the administration of
digoxin - ^3H .
J. Lab. clin. Med. 67, 764 (1966)
84. HARRISON, D., J. GRIFFIN and T. FIENE
Effects of beta - adrenergic blockade with propranolol
in patients with atrial arrhythmias.
New Engl. J. Med. 273, 410 (1965)
85. HERR, R. et H. METZGER
Intoxication mortelle par la digitaline associée à du Dial.
Arch. Mal. Coeur 40, 152 (1947)
86. HERRMANN, G.R.
Digitoxicity in the aged: Recognition, frequency and management.
Geriatrics 21, 109 (1966)
87. HILTON, G.
A polarographic method for the determination of digitoxin
and gitoxin and its application to pharmacological studies.
J. Pharmacol. exp. Ther. 100, 258 (1950)
88. HUMPHREYS, G.S.
Digitalis intoxication.
Practitioner 198, 256 (1967)
89. JAMINET, F. zit. von O. CERRI
90. JELIFFE, R.W.

An improved method of digoxin therapy.

Ann. intern. Med. 69, 703 (1968)

91. JENSON, K.B.

Fluorimetric determination of gitoxigenin.

Acta Pharmacol. Toxicol. 8, 101 (1952)

92. JENSON, K.B.

Paper chromatography of cardiac glycosides and aglycones
from *Digitalis purpurea*.

Acta Pharmacol. Toxicol. 9, 99 (1953)

93. JENSON, K.B.

Paper chromatographic detection of new glycosides in
Digitalis purpurea.

Acta Pharmacol. Toxicol. 9, 275 (1953)

94. JICK, S. and R. KARSH

The effect of calcium chelation on cardiac arrhythmias
and conduction disturbances.

Amer. J. Cardiol. 4, 287 (1959)

95. JOHNSON, P. and A.J. ROWE

The sedimentation of myosin.

Biochem. J. 74, 432 (1960)

96. KAHN, J.B.Jr.

Cardiac glycosides and ion transport.

1st. Internat. Pharmacol. Meeting, Vol. 3. New aspects of
cardiac glycosides.

Pergamon Press, Stockholm 1963

97. KAHN, J.B.Jr. and C.H. ACHESON
Effects of cardiac glycosides and other lactones, and of certain other compounds, and cation transfer in human erythrocytes.
J. Pharmacol. exp. Ther. 115, 35 (1955)
98. KAISER, F.
Paper chromatographic separation of cardiac glycosides.
Chem. Ber. 88, 556 (1955)
99. KAST, G. und H. KLEPZIG
Untersucungen über die Resorbierbarkeit von B - Azetyl-digoxin mit Hilfe des Elektrokardiogramms.
Med. Welt 18, 634 (1967)
100. KATZ, M.J. and R.S. ZITNIK
Direct current shock and lidocaine in the treatment of digitalis induced ventricular tachycardia.
Amer. J. Cardiol. 18, 552 (1966)
101. KAY, C.F.
Current status of therapy for congestive heart failure.
J. amer. med. Ass. 164, 659 (1957)
102. KEDDE, A.L.
Bijdrage tot het chemisch onderzoek van digitalispreparaten.
Pharm. Weekbl. 82, 741 (1947)
103. KELLER, C. zit. von O. CERRI
104. KEYL, A.C.
Digitalis antagonism.
Arch. intern. Med. 101, 849 (1958)

105. KILIANI, H.
Über den Nachweis der Digitalisglykoside und ihrer Spaltungsprodukte durch eisenhaltige Schwefelsäure.
Arch. Pharm. 234, 273 (1896)
106. KIMURA, M. zit. von O. CERRI
107. KISSER, W.
Nachweis und Identifizierung herzwirksamer Glykoside in der Toxikologie.
Arch. Toxikol. 25, 27 (1969)
108. KLAUS, W. und G. KUSCHINSKY
Über die Auswirkung des Digitoxigenins auf den zellulären Kalziumaustausch des Herzmuskelgewebes.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 244, 237 (1962)
109. KLEIGER, R. and B. LOWN
Cardioversion and digitalis. 2. Clinical studies.
Circulation 33, 878 (1966)
110. KNUDSON, A. and M. DREBACH
Proposed method of chemically assaying active principles of the digitalis group.
J. Pharmacol. exp. Ther. 19, 268 (1922)
111. KÖNIG, E., K. ALBUS und A. LEMP
Quantitative Eigenschaften von Beta - Acetyldigoxin.
Med. Klin. 63, 627 (1968)
112. KOVATSI, A.
Thin - layer chromatography of cardiac glycosides in biological fluids.

Bull. TIAFT 6, Nr. 2, 1 (1969)

113. KRAUPP, O., G. RABERGER und W. GROSSMANN
Blut- und Gewebespiegelkurven sowie renale Ausscheidung
von - Acetyldigoxin bei i.v. - Darreichung am Hund.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 260, 330 (1968)
114. KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme, Stuttgart 1967
115. KYSER, F., H. GINSBERG and N. GILBERT
The effect of certain drugs upon the cardiotoxic lesions
of digitalis in the dog.
Amer. Heart J. 31, 451 (1946)
116. LAHRTZ, Hg. and P.A. VAN ZWIETEN
The influence of kidney or liver disorders on the serum
concentration and urinary excretion of ^3H - peruvoside,
a tritium labelled cardiac glycoside.
Europ. J. Pharmacol. 3, 147 (1968)
117. LANG, T.W., H. BERNSTEIN, F. BARBIERI, H. GOLD and E. CORDEY
Digitalis toxicity. Treatment with diphenylhydantoin.
Arch. intern. Med. 116, 573 (1965)
118. LANGEJAN, H.
Reacties van enige digitalisglucosiden als basis voor een
gehaltebepaling.
Pharm. Weekbl. 86, 593 (1951)

119. LEACH, C.N.Jr., N.E. PETERSON and D.S. LUKAS
Metabolism of digitoxin in man.
Clin. Res. Proc. 14, 254 (1966)
120. LEEKS, S.R.
Suicide by digitalis.
New Zeal. med. J. 65, 167 (1966)
121. LEGAL, E. zit. von O. CERRI
122. LEHMAN, R.A. and G.H. PAFF
A practical technique and design for the assay of digitalis on the embryonic chick heart.
J. Pharmacol. exp. Ther. 75, 207 (1942)
123. LENEGRÉ, J. et C. BACH
Un nouveau cas d'intoxication digitalique massive terminée par la guérison.
Arch. Mal. Coeur 35, 80 (1942)
124. LEVINE, O.R.
Digitalis intoxication in premature infants.
J. Pediat. 61, 70 (1962)
125. LIEBERMAN, C. zit. von O. CERRI
126. LINGNER, K. und W. KÜSSNER
Resorption und Abbau herzwirksamer Glykoside. 2. Mitteilung:
Abbau von Cardenolidglykosiden in vitro.
Arzneimittelforsch. 12, 835 (1962)
127. LINGNER, K., W. KÜSSNER, R. HOTOVY und J. GILLISSEN

Resorption und Abbau herzwirksamer Glykoside. 3. Mitteilung:
Chemische Bestimmung der enteralen Resorption von Cardenolidglykosiden an Katzen.

Arzneimittelforsch. 13, 764 (1963)

128. LOVE, W.D. and G.E. BURCH

A comparism of potassium 42, rubidium 86, and caesium 134 as tracers of potassium in the study of cation metabolism of human erythrocytes in vitro.

J. Lab. clin. Med. 41, 351 (1953)

129. LOWENSTEIN, J.M.

A method for measuring plasma levels of digitalis glycosides.
Circulation 31, 228 (1965)

130. LOWENSTEIN, J.M., W.T. CALDWELL and G. LIESE

Effect of clinical digitalis levels on the rubidium up-take of red blood cells.

Clin. Res. Proc. 7, 103 (1959)

131. LOWENSTEIN, J.M. and E.M. CORILL

An improved method for measuring plasma and tissue concentrations of digitalis glycosides.

J. Lab. clin. Med. 67, 1048 (1966)

132. LOWN, B.

Digitalis and potassium.

Advanc. intern. Med. 8, 125 (1956)

133. LOWN, B., N.F. WYATT, A.T. CROCKER, W.D. GOODALE and S.A. LEVINE

- Interrelationship of digitalis and potassium in auricular tachycardia with block.
Amer. Heart J. 45, 589 (1953)
134. LOWN, B. and S.A. LEVINE
Medical progress: current concepts in digitalis therapy.
New Engl. J. Med. 250, 771, 818, 866 (1954)
135. LOWN, B., F. MARCUS and H.D. LEVINE
Digitalis and atrial tachycardia with block: A year's experience.
New Engl. J. Med. 260, 301 (1959)
136. LOWN, B., R. KLEIGER and J. WILLIAMS
Cardioversion and digitalis drugs: changed threshold to electric shock in digitalized animals.
Circulation Res. 17, 519 (1965)
137. LÜLLMANN, H. und E. SCHAUUM
Über die Verteilung und den Stoffwechsel von ^3H - Peruvosid beim Meerschweinchen.
Arzneimittelforsch. 18, 1605 (1968)
138. LUKAS, D.A. and R.D. PETERSEN
Double isotope dilution derivative assay of digitoxin in plasma, urine and stool of patients maintained on the drug.
J. clin. Invest. 45, 782 (1966)
139. LUKKARI, I. and A. ALHA
Forensic chemical detection of digitalis glycosides in autopsy material.
Ann. Med. exp. Fenn. 43, 188 (1965)

140. MAC GUIRE, J. and C.E. RICHARDS
Fatal digitalis poisoning occurring in a normal individual.
Amer. Heart J. 12, 109 (1936)
141. MARCUS, F.I., G.J. KAPADIA and G.G. KAPADIA
The metabolism of digoxin in normal subjects.
J. Pharmacol. exp. Ther. 145, 203 (1964)
142. MARCUS, F.I., A.S. PETERSEN, A.F. SELEL and G. KAPADIA
Metabolism of tritiated digoxin in renal insufficiency.
Circulation 30, 121 (1964)
143. MARCUS, F.I., A.S. PETERSEN, A.F. SELEL, J. SCULLY and
G. KAPADIA
The metabolism of tritiated digoxin in renal insufficiency
in dog and man.
J. Pharmacol. exp. Ther. 152, 372 (1966)
144. MARKS, B.H., S. DUTTA, J. GAUTIER and D. ELLIOT
Distribution in plasma, uptake by the heart and excretion
of ouabain - ³H in human subjects.
J. Pharmacol. exp. Ther. 145, 351 (1964)
145. MASTER, A.M., H.L. JAFFE and W.R. DORRANCE
N.Y. J. Med. 50, 553 (1950)
The treatment of heart failure: digitalis and mercurial
intoxication, penicillin, dicumarol, and major surgery.
146. MC NAMARA, D.G.
Accidental poisoning of children with digitalis.
New Engl. J. Med. 271, 1106 (1964)

147. MOREY, D.A.Jr.
Relation of potassium to the failing heart and digitalis intoxication.
Postgrad. Med. 14, 181 (1953)
148. NADAS, A.S., A.M. RUDOLPH and J.D. REINHOLD
Medical progress: Use of digitalis in infants and children: clinical study of patients in congestive heart failure.
New Engl. J. Med. 248, 98 (1953)
149. NELP, W.B. and P.M. BLOOM
The effect of renal insufficiency on the excretion of tritiated digoxin.
J. clin. Invest. 44, 1080 (1965)
150. OGG, C.L., W. PORTER and C.O. WILLITS zit. von O. CERRI
151. OKITA, G.T.
Selected studies on the metabolic fate of radioactive digitoxin in man.
In: E. GREY DIMOND: Digitalis. S. 55
Ch. C. Thomas Public, Springfield, Ill. 1957
152. OKITA, G.T.
Studies with radioactive digitalis.
J. amer. geriat. Soc. 5, 163 (1957)
153. OKITA, G.T.
Metabolism of radioactive cardiac glycosides.
Pharmacologist 6, 45 (1964)
154. OKITA, G.T., F.E. KELSEY, E.J. WALAZSEK and E.M.K. GEILING

Biosynthesis and isolation of Carbon - 14 labelled digitoxin.

J. Pharmacol. exp. Ther. 110, 244 (1954)

155. OKITA, G.T., P.J. TALSO, J.H. CURRY Jr., F.D. SMITH
and E.M.K. GEILING

Metabolic fate of radioactive digitoxin in human subjects.

J. Pharmacol. exp. Ther. 115, 371 (1955)

156. OLIVER, G.C.Jr., B.M. PARKER, D.L. BRASFIELD and C.W. PARKER
Detection of digitalis in human serum.

J. clin. Invest. 46, 1101 (1967)

157. OLIVER, G.C.Jr., B.M. PARKER, D.L. BRASFIELD and C.W. PARKER
The measurement of digitoxin in human serum by radio-
immunoassay.

J. clin. Invest. 47, 1035 (1968)

158. ORZECOWSKY, G.

Quantitative Unterschiede bestimmen die differentialtherapeutische Bedeutung der Herzglykoside.

Physik. Med. Rehab. 7, 215 (1966)

159. ORZECOWSKY, G.

Lanata - Glykoside im Vormarsch.

Z. Ther. 2, 65 (1967)

160. PACKMAN, R. and R. UTIGER

Manual of medical therapeutics.

Little, Brown, Boston 1964

161. PAGE, E. and J.D. REAL
Interrelationship between cardiac effects of ouabain,
hypocalcemia and hyperkalemia.
Circulation Res. 3, 501 (1955)
162. PAIST, W., E.R. BLOUNT, C.F. UHLE and R.C. ELDERFIELD
zit. von O. CERRI
163. PARKER, C.W.
Antibody formation to drugs and its application to the
study of allergy and immune assay.
Pharmacologist 9, 174 (1967)
164. PERKINS, W.H., J.E. DOHERTY and M.L. MURPHEY
Tritiated digoxin tissue concentration and distribution
in digitalis intoxication in the dog.
Clin. Res. Proc. 16, 72 (1968)
165. PESEZ, M.
Le xanthydrol, réactif des désoses.
Ann. Pharm. Franc. 10, 104 (1952)
166. PETIT, A., M. PESEZ, P. BELLET et G. AMIARD zit. von.
O. CERRI
167. PICKERING, J.W.
Observations on the physiology of the embryonic heart.
J. Physiol. 14, 383 (1893)
168. PORTIUS, H.J. und K. REPKE
Versuch einer Analyse der Beziehungen zwischen Struktur
und digitalisähnlicher Wirksamkeit auf der Rezeptorebene.

- Arzneimittelforsch. 14, 1073 (1964)
169. POTTER, M., L. PERROT, J. VEDRINNE et R. RESTOY
L'intoxication digitalique massive.
Masson & Cie, Paris 1964
170. RABBINO, W., W. LIKOFF and L.S. DREYFUS
Complications and limitations of direct countershock.
J. amer. med. Ass. 190, 417 (1964)
171. RAKER, J.W., I.M. TAYLOR, J.M. WELLER and A.B. HASTINGS
Rate of potassium exchange in the human erythrocyte.
J. gen. Physiol. 33, 691 (1950)
172. RAUDONAT, H.
Über den chemischen Nachweis von Herzsteroiden in der
Leiche.
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49, 665 (1960)
173. RAYMOND, W.D.
The detection and estimation of ouabain and strophanthin.
Analyst. 63, 478 (1938)
174. RAYMOND, W.D.
The m - dinitrobenzene reaction of ouabain and its appli-
cation to the examination of East African arrow poison.
Analyst. 64, 113 (1939)
175. REPKE, K.
Eine Methode zur chemischen Bestimmung von Digitoxin in
Geweben und Exkreten.
Naturwissenschaften 44, 619 (1957)

176. REPKE, K.
Verteilung, Ausscheidung und Stoffwechsel von Digitoxin bei der Ratte.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 233, 271 (1958)
177. REPKE, K.
Über Digitoxin - Metaboliten bei der Ratte.
Naturwissenschaften 45, 94 (1958)
178. REPKE, K.
Die chemische Bestimmung von Digitoxin in Geweben und Ausscheidungen.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 233, 261 (1958)
179. REPKE, K.
Biochemie und klinische Aspekte von Digitalisglykosiden.
Internist 7, 418 (1966)
180. REPKE, K., L. ROTH und S. KIESCZEWSKI
Die Bis- und Monodigitoxoside des Digitoxigenins und Digoxigenins: Metaboliten des Digitoxins.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 237, 155 (1959)
181. REPKE, K. und F. LAUTERBACH
Über die Verteilung herzoglykosidspaltender Fermente im tierischen Organismus.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 240, 45 (1960)
182. RITZMANN, L.W., C.C. BANGS, D. COINER, J.M. CURTIS and J.R. WALSH
Serum glycoside concentration in digitalis toxic patients.
Ann. intern. Med. 70, 1080 (1969)

183. ROBINSON, S.J.
Use of digitalis in children.
Postgrad. Med. 33, 597 (1963)
184. RODENSKY, P.L. and F. WASSERMAN
Observations on digitalis intoxication.
Arch. intern. Med. 108, 171 (1961)
185. ROSENHEIM, O.
Specific colour reaction for ergosterol.
Biochem. J. 23, 47 (1929)
186. ROTHLIN, E. und R. BIRCHNER
Pharmakodynamische Grundlagen der Therapie mit herz-
wirksamen Glykosiden.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk, 5, 457 (1954)
187. ROWSON, J.M.
The colorimetric estimation of digitoxin and of prepara-
tions of Digitalis purpurea.
J. Pharm. Pharmacol. 4, 814 (1952)
188. SAMPSON, J.J.
Relation of potassium to digitalis effectiveness and
toxicity.
Calif. Med. 98, 249 (1963)
189. SAMPSON, J.J. and E. ALBERTON
Therapeutic use of potassium in certain cardiac arrhythmias.
Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 28, 163 (1930)

190. SAMPSON, J.J. and E. ALBERTON
The treatment of certain arrhythmias with potassium salt.
J. amer. med. Ass. 99, 2257 (1932)
191. SAMPSON, J.J., E. ALBERTON and B. KONDO
The effect on man of potassium administration in relation
to digitalis glycosides, with special reference to blood
serum potassium, the electrocardiogramm, and ectopic beats.
Amer. Heart J. 26, 164 (1943)
192. SANTAVY, F., B. LANG et J. MALINSKY
L'action mitotique et la toxicité des nouvelles substances
isolées du colchique (*Colchicum autumnale* L.). Substances
tirées du colchique et leurs dérivés.
Arch. int. Pharmacodyn. 84, 257 (1950)
193. SCHATZMANN, H.J.
Herzglykoside als Hemmstoffe für den aktiven Kalium- und
Natriumtransport durch die Erythrozytenmembran.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 11, 334 (1953)
194. SCHELER, F., W. WIGGER, D. HÖFFLER und E. QUELLHORST
Steigerung der Digitalistoxizität bei eingeschränkter
Nierenfunktion.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1614 (1965)
195. SCHINDLER, O. and T. REICHSTEIN
Identification and separation of digitaloid glycosides
and aglucones by chromatography on impregnated filter
paper.
Helv. chim. Acta 34, 108 (1951)

196. SCHOTT, A.
Observations on digitalis intoxication.
Postgrad. med. J. 40, 628 (1964)
197. SCOTT, K.G.
The mast cell, its amines, and tumor growth in rodents
and man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 103, 285 (1963)
198. SEGALL, E.L. and L. WOLFF
Digitalis bigeminy: an analysis of 50 cases.
New Engl. J. Med. 240, 676 (1949)
199. SELLWOOD, E.H.B.
Determination of the digitoxin content of Digitalis purpurea.
J. Pharm. Pharmacol. 8, 1061 (1956)
200. SERRADIMIGNI, A., G. FRANCOIS et G. BILLE
Intoxication digitalique aigue massive. Conduite à tenir.
Arch. Med. Gener. Trop. 40, 59 (1963)
201. SHAPIRO, W.
Determination of digitalis in plasma.
Clin. Res. Proc. 16, 73 (1968)
202. SHAPIRO, W.
Assay of digitalis in plasma.
Clin. Res. Proc. 17, 63 (1969)
203. SHELL, J.W. and N.F. WITT zit. von O. CERRI

204. SHRAGER, M.W.
Digitalis intoxication.
Arch. intern. Med. 100, 881 (1957)
205. SILBERMAN, H. and R.H. THORP
The estimation of the component cardiac glycosides in
digitalis plant samples using paper chromatography and
fluorescence photography.
J. Pharm. Pharmacol. 5, 438 (1953)
206. SJOERDSMA, A. and C.S. FISCHER
The fixation of radioactive digitoxin by isolated hearts.
Circulation 4, 100 (1951)
207. SJÖHOLM, I.
Thin - layer chromatography of digitalis glycosides.
Svensk. Farm. Tidskr. 66, 321 (1962)
208. SMITH, T.W. and E. HABER
Radioimmunoassay of serum digoxin and digitoxin in
toxicity and malabsorption states.
Circulation 39,40, Suppl. III, 188 (1969)
209. SMITH, T.W., V.P. BUTLER Jr. and E. HABER
Determination of therapeutic and toxic serum digoxin
concentrations by radioimmunoassay.
New Engl. J. Med. 281, 1212 (1969)
210. SODEMAN, W.
Current concepts: diagnosis and treatment of digitalis
toxicity.
New Engl. J. Med. 273, 35 (1965)

211. SOFFER, S.
The changing clinical picture of digitalis intoxication.
Arch. intern. Med. 107, 681 (1961)
212. SONANINI, D.
Contribution to the thin - layer chromatography of digitalis cardenolides.
Pharm. Acta Helv. 39, 673 (1964)
213. SPRATT, J. and G.T. OKITA
Protein binding of radioactive digitoxin.
J. Pharmacol. exp. Ther. 124, 109 (1958)
214. STAHL, E.
Dünnschicht - Chromatographie
Springer, Berlin 1962
215. STEINEGGER, E. und J.H. VAN DER WALT
Dünnschichtchromatographie von Herzglykosiden.
Pharm. Acta Helv. 36, 599 (1961)
216. STOLL, A.
Genuine cardiac glycosides.
J. amer. pharm. Ass. 27, 761 (1938)
217. STOLL, A. und W. KREIS
Über genuine Digitalisglykoside.
Munch. med. Wschr. 80, 723 (1933)
218. STOLL, A. und W. KREIS
Acetyldigitoxin.
Schweiz. med. Wschr. 83, 266 (1953)

219. STORZ, H.
Zur Grundlage und Praxis einer Glykosidtherapie mit Digoxin.
Ärztl. Wschr. 11, 796 (1955)
220. STORZ, H.
Über die quantitative Wirksamkeit des Herzglykosides
B - Acetyldigoxin.
Dtsch. med. Wschr. 93, 523 (1968)
221. SVENDSEN, A.B. und K.B. JENSEN
Papierchromatographische Untersuchung von Digitalisglykosiden.
Pharm. Acta Helv. 25, 241 (1950)
222. TANTIVATANA, P. and S.E. WRIGHT
Estimation of digoxin and digitoxin in Digitalis lanata.
J. Pharm. Pharmacol. 10, 189 (1958)
223. TARASOVA, M.G. zit. von O. CERRI
224. TATTJE, D.H.E. zit. von O. CERRI
225. TATTJE, D.H.E.
Colorimetric estimation of digitalis glycosides with 2:4 -
dinitrophenyl - sulphone.
J. Pharm. Pharmacol. 10, 493 (1958)
226. TAYLOR, R.R., C.I. JOHNSTON and A.D. JOSE
Reversal of digitalis intoxication by beta - adrenergic -
blockade with pronethalol.
New Engl. J. Med. 271, 877 (1964)

227. TEITELBAUM

Troubles du rythme cardiaque provoqués par l'intoxication digitalique massive du coeur humain normal.

Thèse, Lyon 1936

228. TOBIAS, G.J.

Endogenous creatine clearance: a valuable clinical test of glomerular filtration and a prognostic guide in chronic renal disease.

New Engl. J. Med. 266, 317 (1962)

229. TOURNIAIRE, A. et J. BRET

Intoxication massive par la digitaline. Etude des troubles rythmiques et leur modification sous l'influence du sulfate neutre d'atropine.

Arch. Mal. Coeur 34, 50 (1941)

230. TSCHESCHE, R., G. GRIMMER und F. SEEHOFER

Die quantitative Trennung und Identifizierung von Herzglykosiden aus Digitalis purpurea und lanata durch echte Verteilungschromatographie an Papier.

Chem. Ber. 86, 1235 (1953)

231. TUTTLE, R.J., R.N. WITT and A. FARAH

The influence of ouabain on intracellular sodium and potassium concentration in the rabbit myocardium.

J. Pharmacol. exp. Ther. 133, 281 (1961)

232. VLASENKO, L.M.

A new system of solvents adapted for chromatographic detection of small strophantine - G amounts in cadaveric material.

Subebnomed. eksp. (Mosk!) 11, 38 (1968)

233. WARREN, A.T., F.O. HOWLAND and L.W. GREEN
Colorimetric assay of digitoxin.
J. amer. pharm. Ass. sci. ed. 37, 186 (1948)
234. WARTBURG, A. von, F. KALBERER and J. RUTSCHMANN
Tritium - labelled cardiac glycosides: Digoxin - (12α - ^3H).
Biochem. Pharmacol. 14, 1883 (1965)
235. WASER, P.G.
Verstärkte Bindung von Kalium - Ionen an Actomyosin durch
herzwirksame Glykoside.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 15, 42 (1957)
236. WASER, P.G.
Cardiac glycosides and actomyosin. 1st. Int. Pharmacol.
Meeting, Stockholm 1961.
Pergamon Press, Stockholm 1963
237. WEGNER, E.
Zur Methodik der photometrischen Bestimmung der herzwirk-
samen Glykoside der Digitalisblätter unter besonderer Be-
rücksichtigung fermentchemischer Vorgänge.
Arzneimittelforsch. 2, 382 (1952)
238. WELLS, D., B. KATZUNG and F.H. MEYERS
Spectrofluorometric analysis of cardiotonic steroids.
J. Pharm. Pharmacol. 13, 389 (1961)
239. WHITE, W.F., BELFORD, J. and W.T. SALTER
Isodynamic equivalents of digitoxin congeners as tested
on hypodynamic myocardium.
J. Pharmacol. exp. Ther. 92, 443 (1948)

240. WILSON, W.S., J. TOLBERT and W. DI GIULIO
Plasma digitoxin levels and left ventricular ejection
time after a digitalizing dose of digitoxin.
Amer. J. Cardiol. 21, 119 (1968)
241. WILZBACH, K.E.
Tritium - labelling by exposure of organic compounds
to tritium - gas.
J. amer. chem. Soc. 79, 1013 (1957)
242. WITHERING, WILLIAM
An account of the foxglove.
Broomsleigh, Birmingham 1785
243. WOODFORD, J.W. and R.J. MARSHALL
Digitalis intoxication.
W. Virginia med. J. 63, 35 (1967)
244. WRIGHT, S.E.
The metabolism of cardiac glycosides.
Charles C. Thomas Publ., Springfield, Ill. 1960
245. ZIMDAHL, W.T. and C.E. TOWNSEND
Bidirectional ventricular tachycardia due to digitalis
poisoning.
Amer. Heart J. 47, 304 (1954)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig für die Bereitstellung der Bibliothek an seinem Institut meinen Dank auszusprechen.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher - von Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates und die stets große Hilfsbereitschaft bei der Ausführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 4. Juni 1946 wurde ich als Sohn des Schneiders Wilhelm Glungler und seiner Ehefrau Emma, geborene Braun, in Theilenhofen im Landkreis Gunzenhausen geboren.

Die Volksschule besuchte ich 1952 bis 1956 in Theilenhofen. Im Jahre 1965 legte ich an der Oberrealschule Gunzenhausen die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1965/66 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Erlangen - Nürnberg, wo ich am 11. März 1968 die ärztliche Vorprüfung und nach weiteren 6 klinischen Semestern am 8. Juli 1971 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Seit dem 1. Oktober 1971 bin ich als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Lauf a. d. Pegn. tätig.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990